

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-526263
(P2001-526263A)

(43) 公表日 平成13年12月18日 (2001. 12. 18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 213/74		C 0 7 D 213/74	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/443		A 6 1 K 31/443	4 C 0 6 3
31/4436		31/4436	4 C 0 8 6
31/4439		31/4439	
31/444		31/444	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 203 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-525385(P2000-525385)
(86) (22) 出願日 平成10年12月21日 (1998. 12. 21)
(85) 翻訳文提出日 平成12年6月16日 (2000. 6. 16)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 2 7 2 9 8
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 3 2 4 4 8
(87) 国際公開日 平成11年7月1日 (1999. 7. 1)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 6 8 , 1 9 9
(32) 優先日 平成9年12月19日 (1997. 12. 19)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(31) 優先権主張番号 0 9 / 2 1 5 , 4 2 6
(32) 優先日 平成10年12月18日 (1998. 12. 18)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アムジェン・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320
-1789、サウザンド・オークス、ワン・ア
ムジェン・センター・ドライブ (番地な
し)
(72) 発明者 マントロ、ネイサン・ビー
アメリカ合衆国、コロラド・80026、ラフ
アイエツト、ジニー・ウエイ・2538
(72) 発明者 ホワン、チヤン・クー
アメリカ合衆国、コロラド・80304、ポー
ルダール、ファウンテン・ストリート・4862
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピリジン及びピリダジン化合物並びにそれらの医薬的使用

(57) 【要約】

選択された新規な置換ピリジン及びピリダジン化合物は、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及び/又はIL-8が媒介する病気や癌、疼痛及び糖尿病といった疾病の予防及び治療に有効である。本発明は新規な化合物、類似体、プロドラッグ及び医薬的に許容可能なそれらの塩、医薬組成物及び、炎症、癌、疼痛、糖尿病などを含む病気及びその他の疾病又は状態の予防及び治療の方法を包含する。さらに本発明はこのような化合物の製造方法及びそれに有用な中間体に関する。

BEST AVAILABLE COPY
THIS DATE AT ANK (USPTO)

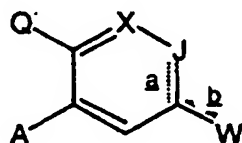
BEST AVAILABLE COPY

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：

【化 1】



【式中：

Wは、 R_1 、 R_2 、Oまたは $N-R_3$ であり；

AおよびQは、それぞれ独立に、 R_1 または R_2 であり；

Xは、NまたはC-Hであり；

Jは、 $N-R_3$ 、N、C- R_1 またはC- R_2 であり、但し、XまたはJの少なくとも1つがNまたは $N-R_3$ であり；および

Wが R_1 であるとき、aは二重結合であり、bは単結合であり、Jは $N-R_3$ またはC- R_1 以外であり；Wが R_2 であるとき、aは二重結合であり、bは単結合であり、Jは $N-R_3$ またはC- R_2 以外であり；および、WがOまたは $N-R_3$ であるとき、aは単結合であり、bは二重結合であり、Jは $N-R_3$ であり；

R_1 は、-Z-Yまたは-Yであり；および、各 R_3 は独立に、水素基または-Z-Yであり；但し、 R_1 、 R_2 および R_3 におけるアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基の合計数が0～3であり；

R_2 は、

(1) 水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、-C(O)-OR₂₁または-C(O)-NR₅R₂₁基；

(2) (a) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシまたはアルキルチオの1～2個の基、および(b) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、

(3)

アルキル、カルボキシ、カルボキシアミド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの基、によって任意に置換されているアルキル基；

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アルキル、カルボキシ、カルボキシアミド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基であり；

Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオまたはハロの1～3個の基、および(b) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの1～2個の基、によって任意に置換されているアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、

(1) 水素基；

(2) ハロまたはニトロ基；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ または $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基；

(4)

(4) $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ または $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基；

(5) $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ または $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；または

(6) $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ または $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基；

であり；

各 R_5 は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、 $-SO_3H$ またはハロの1～3個の基によって任意に置換されているアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリール、ヘテロアリール、アラールキル、ヘテロアラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル基；

であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(\text{アルコキシカルボニル})-N-(\text{アルキル})$ アミノ、アミノカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロ、または、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイル、ヒド

ロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアラルコキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されているアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アジド、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

各 R_{22} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの基によって任意に置換されているアルキル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；

であり；

R_{11} は、アリール基、またはN-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} はN-ヘテロアリール基であり、

該アリール、ヘテロアリールおよびN-ヘテロアリール基は、

(1) R_{30} ；

(2) ハロまたはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}$
 R_{32} または $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；

(4) $-OR_{29}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ または $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基；

(5) $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ または $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基；または

(6) $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ または $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基；

の1～3個の基によって任意に置換され；

但し、 R_{11} および R_{12} のそれぞれにおいて置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基の合計数が0～1であり；

各 R_{30} は、独立に、

(1) $-NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、または、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアラルコキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ヘテロシクリル、アリールまた

はヘテロアリール基の、1～3個の基によって任意に置換されているアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

R₂₉は、独立に、水素基またはR₃₀であり；

各R₃₁は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されているアルキル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル基；

であり；

各R₃₂は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコ

キシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されているアルキル基；または

(3) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル基；

であり；および

各 R_3 は、独立に、

(1) 水素基；または

(2) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、シアノ、アルキルまたはハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの基によって任意に置換されているアルキル基；

であり；

但し、XがC—Hであるとき、Qはフェニル基以外であり；および、XがNであり、JがC—Hであるとき、Aは、4—（メチルスルホニル）フェニル、4—（アミノスルホニル）—フェニル、4—（トリフルオロメチルカルボニルアミノスルホニル）フェニルまたは4—（メチルアミノスルホニル）フェニル基以外である]

で示される化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項2】 式中：

Wは、 R_1 、 R_2 、OまたはN— R_3 であり；

AおよびQは、それぞれ独立に、 R_1 または R_2 であり；

Xは、NまたはC—Hであり；

Jは、N— R_3 、N、C— R_1 またはC— R_2 であり、但し、XまたはJの少なくとも1つがNまたはN— R_3 であり；および

Wが R_1 であるとき、aは二重結合であり、bは単結合であり、Jは $N-R_3$ または $C-R_1$ 以外であり；Wが R_2 であるとき、aは二重結合であり、bは単結合であり、Jは $N-R_3$ または $C-R_2$ 以外であり；および、WがOまたは $N-R_3$ であるとき、aは単結合であり、bは二重結合であり、Jは $N-R_3$ であり；

R_1 は、 $-Z-Y$ または $-Y$ であり；および、各 R_3 は独立に、水素基または $-Z-Y$ であり；但し、 R_1 、 R_2 および R_3 におけるアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基の合計数が0～3であり；

R_2 は、

(1) 水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $-C(O)-OR_{21}$ または $-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；

(2) (a) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルチオの1～2個の基、および(b) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、カルボキシ、カルボキシアミド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、カルボキシ、カルボキシアミド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基であり

；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオまたはハロの1~3個の基、および (b) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの1~2個の基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_8$ アルキニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール— $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリール— $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1~3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1~3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、

(1) 水素基；

(2) ハロまたはニトロ基；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ または $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基；

(4) $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ または $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基；

(5) $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)$

) $2-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ または $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；または

(6) $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ または $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基；

であり；

各 R_5 は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $-SO_3H$ またはハロの1~3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_8$ アルキニル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1~3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換されているアリーール、ヘテロアリーール、アリーール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヘテロアリーール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル基；

であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $N-(C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニル)- $N-(C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、ハロ、または、アミノ、 C

$C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_8$ アルキニル基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、アジド、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

各 R_{22} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルア

ミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；

であり；

R_{11} は、アリール基、またはN-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} はN-ヘテロアリール基であり、

該アリール、ヘテロアリールおよびN-ヘテロアリール基は、

(1) R_{30} ；

(2) ハロまたはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}$
 R_{32} または $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；

(4) $-OR_{29}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ または $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基；

(5) $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ または $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基；または

(6) $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-$

$\text{NR}_{31}) - \text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-\text{NR}_{33} - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}_{30}$ または $-\text{NR}_{33} - \text{S}(\text{O})_2 - \text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 基；

の1～2個の基によって任意に置換され；

但し、 R_{11} および R_{12} のそれぞれにおいて置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基の合計数が0～1であり；

各 R_{30} は、独立に、

(1) (a) $-\text{NR}_{31}\text{R}_{31}$ ；

(b) アミノ、アルキルアミノ、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたはトリフルオロメチルの1～3個の基によって任意に置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ-カルボニルまたはフェノキシカルボニルまたはフェニルメトキシカルボニル；または

(c) ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルチオ、または、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているフェニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシ、フェニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルチオ、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリール基；

の1～3個の基によって任意に置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基；

(2) 1～3個のハロ基の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル；または

(3) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、ジ- ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル) アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルカノイルアミノ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

R_{29} は、独立に、水素基または R_{30} であり；

各 R_{31} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは 1～3 個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの 1～3 個の基によって任意に置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは 1～3 個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの 1～3 個の基によって任意に置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基；であり；

各 R_{32} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは 1～3 個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの 1～3 個の基によって任意に置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルア

ミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基；
であり；

各 R_3 は、独立に、

(1) 水素基；または

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

であり；

但し、 X が $C-H$ であるとき、 Q はフェニル基以外であり；および、 X が N であり、 J が $C-H$ であるとき、 A は、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-(アミノスルホニル)-フェニル、4-(トリフルオロメチルカルボニルアミノスルホニル)フェニルまたは4-(メチルアミノスルホニル)フェニル基以外であり；および

但し、 X が $C-H$ であるとき、 Q はフェニル基以外であり；および、 X が N であり、 J が $C-H$ であるとき、 A は、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-(アミノスルホニル)-フェニル、4-(トリフルオロメチルカルボニルアミノスルホニル)フェニルまたは4-(メチルアミノスルホニル)フェニル基以外であり；および

ヘテロシクリルは、1個の環に対して5～8個の環員を有する単環式または二環式飽和複素環系の基であり、それにおいて、1～3個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意に部分的に不飽和であるかまたはベンゾ縮合され、および1～2個のオキソまたはチオキソ基によって任意に置換され；アリール

は、フェニルまたはナフチル基であり；および、ヘテロアリールは、1つの環について5～6個の環員を有する単環式または二環式芳香族複素環系の基であり、それにおいて、1～3個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合されるかまたは飽和C₃－C₄炭素環縮合されている；

請求項1に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項3】 式中：

AはR₁₁であり、QはR₁₂であり、または、AはR₁₂であり、QはR₁₁であり；

R₂は、

(1) 水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシまたはカルボキシアミド基；

(2) (a) アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジー(C₁～C₄)アルキルアミノ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシまたはC₁～C₄アルキルチオの1～2個の基によって任意に置換されているC₁～C₈アルキル基；または

(3) アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジー(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₅アルカノイルアミノ、(C₁～C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、シアノ、ハロ、C₁～C₄アルキル、カルボキシ、カルボキシアミド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基であり；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジー(C₁～C₄アルキル)アミノ、C₁～C₅アルカノイルアミノ、(C₁～C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオまたはハロの1～3個の基、および(b) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの1～2個の基、によって任意に置換されているC₁～C₈アルキルまたはC₂～C₈アルケニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1~3個のハロ基の $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1~3個のハロ基の $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、

- (1) 水素またはハロ基；
 - (2) $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ または $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基；
 - (3) $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ または $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；
 - (4) $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ または $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基；または
 - (5) $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ または $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；
- であり；

各 R_5 は、独立に、

- (1) 水素基；
- (2) アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $-SO_3H$ またはハロの1~3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_5$ アルケニル基；または
- (3) アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_4$ -アルキル) アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim$

C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルキルまたは1~3個のハロ基のC₁~C₂ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換されているフェニル-C₁~C₂-アルキル、ヘテロアリール-C₁~C₂-アルキル、ヘテロシクリル-C₁~C₂-アルキルまたはC₃~C₆-シクロアルキル-C₁~C₂-アルキル基；

であり；

各R₂₀は、独立に、

(1) アミノ、C₁~C₄アルキルアミノ、ジー(C₁~C₄アルキル)アミノ、C₁~C₅アルカノイルアミノ、(C₁~C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、N-(C₁~C₄アルコキシ)カルボニル-N-(C₁~C₄アルキル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、C₁~C₄アルキルスルフィニル、C₁~C₄アルキルスルホニル、ハロ、または、アミノ、C₁~C₄アルキルアミノ、ジー(C₁~C₄アルキル)アミノ、C₁~C₅アルカノイルアミノ、(C₁~C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、C₁~C₄アルキルスルホニルアミノ、C₁~C₅アルカノイル、ヒドロキシ、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、ハロ、C₁~C₄アルキルまたは1~3個のハロ基のC₁~C₂ハロアルキルの1~3個の基によって任意に置換されているアリール-C₁~C₄-アルコキシ、アリール-C₁~C₄-アルキルチオ、アリール-C₁~C₄-アルキルスルホニル、C₃~C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基、の1~3個の基によって任意に置換されているC₁~C₈アルキルまたはC₂~C₅アルケニル基；

(2) アミノ、ジー(C₁~C₄アルキル)アミノ、(C₁~C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルチオまたはC₁~C₄アルキルの1~2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、C₁~C₄アルキルアミノ、ジー(C₁~C₄アルキル)アミノ、アセトアミド、(C₁~C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、C₁~C₄アルキルスルホニルアミノ、(C₁~C₄アルコキシ)カルボニル、ヒドロキシ

、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、アジド、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

各 R_{22} は、独立に、

(1) 水素基；または

(2) アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは1～3個のハロ基の $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルの1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリールの基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

であり；

R_{11} は、アリール基、またはN-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} はN-ヘテロアリール基であり、

該アリール、ヘテロアリールおよびN-ヘテロアリール基は、

(1) R_{30} ；

(2) ハロまたはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}$
 R_{32} または $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；または

(4) $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ または $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基；

の1～2個の基によって任意に置換され；

各 R_{30} は、独立に、

(1) アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリ

ール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；または

(3) アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

あり；

R_{29} は、独立に、水素基または R_{30} であり；

各 R_{31} は、独立に、

(1) 水素基；または

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

であり；

各 R_{32} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_3 は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基である；

請求項2に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項4】 式中：

Wは、 R_1 、 R_2 またはOであり；

R_1 は、 $-Z-Y$ または $-Y$ であり；および、各 R_3 は独立に、水素基または $-Z-Y$ であり；但し、 R_1 、 R_2 および R_3 におけるアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基の合計数が0～2であり；

R_2 は、

(1) 水素、ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノ基；または

(2) (a) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノまたはジ- ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノの1～2個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

であり；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオまたはハロの1～3個の基、および(b) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの1～2個の基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_5$ アルケニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル基またはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、ジ- ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、

ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換され；

各 Y は、独立に、

- (1) 水素基；
- (2) $-C(O)-R_{20}$ または $-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；
- (3) $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ または $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 基；または
- (4) $-NR_5R_{21}$ または $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 基；

であり；

各 R_5 は、独立に、

- (1) 水素基；
- (2) アミノ、ジー($C_1 \sim C_2$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオまたはハロの1～3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または
- (3) アミノ、ジー($C_1 \sim C_2$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、メトキシ、メチルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニル- $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_2$ -アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_2$ -アルキル基；

であり；

各 R_{20} は、独立に、

- (1) アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ、 $N-(C_1 \sim C_4$ アルコキシ)カルボニル- $N-(C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、ハロ、または、アミノ、ジー($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、 C_1

～C₅アルカノイルアミノ、(C₁～C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、C₁～C₄アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、ハロ、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているC₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されているC₁～C₈アルキル基；

(2) ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオまたはC₁～C₄アルキルの1～2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) (C₁～C₄アルコキシ)カルボニル、アミノ、C₁～C₄アルキルアミノ、ジ- (C₁～C₄アルキル)アミノ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、シアノ、ハロ、アジド、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各R₂₁は、独立に、水素基またはR₂₀であり；

各R₂₂は、独立に、水素またはC₁～C₄アルキル基であり；

R₁₁は、アリール基、またはN-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、R₁₂はN-ヘテロアリール基であり、

該アリール、ヘテロアリールおよびN-ヘテロアリール基は、

(1) R₃₀；

(2) ハロまたはシアノ基；または

(3) -C(O)-NR₃₁R₃₂、-OR₂₉、-SR₂₉、-S(O)-R₃₀、-S(O)₂-R₃₀、-S(O)₂-NR₃₁R₃₂、-NR₃₁R₃₂または-NR₃₃-C(O)-R₂₉基；

の1～2個の基によって任意に置換され；

各R₃₀は、独立に、

(1) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換され

ているフェニルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{29} は、独立に、水素基または R_{30} であり；および

各 R_{32} は、独立に、

(1) 水素基；

(2) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基によって置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_2$ アルキル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基；

であり；および

ヘテロシクリルは、5～6個の環員を有する単環式飽和複素環系の基であり、それにおいて、1～3個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合され、および1～2個のオキソまたはチオキソ基によって任意に置換され；アリールは、フェニルまたはナフチル基であり；および、ヘテロアリールは、5～6個の環員を有する単環式芳香族複素環系の基であり、それにおいて、1～3個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合されるかまたは飽和 $C_3 - C_4$ 炭素環縮合されている；

請求項3に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項5】 式中：

Wは、 R_1 または R_2 であり；

Jは、N、 $C - R_1$ または $C - R_2$ であり、但し、XまたはJの少なくとも1

つがNであり；

aは二重結合であり、bは単結合であり；および

Wが R_1 であるとき、Jは $C-R_1$ 以外であり；Wが R_2 であるとき、Jは $C-R_2$ 以外であり；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオまたはハロの1～3個の基、および (b) アリールまたはヘテロアリールの1～2個の基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_5$ アルケニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキル基の1～2個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、アセトアミド、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、水素、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ または $-NR_5R_{21}$ 基であり；

各 R_5 は、独立に、

(1) 水素基；

(2) 1～3個のハロ基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニル- $C_1 \sim C_2$ -アルキルまたはヘテロアリール- $C_1 \sim C_2$ -アルキル基；

であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 t -ブトキシカルボニルアミノ、 N -(t -ブトキシ)カルボニル)- N -(メチル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、ブトキシ、メトキシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ハロ、または、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1~2個の基によって任意に置換されている $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリール基、の1~3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

(2) ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルの1~2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1~2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

R_{11} は、(1) R_{30} ；(2) ハロまたはシアノ基；または(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ または $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、の1~2個の基によって任意に置換されている、アリール基、または N -ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり；

R_{12} は、(1) R_{30} ；(2) ハロまたはシアノ基；または(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ または $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、の1~2個の基によって任意に置換されている N -ヘテロアリール基であり；

各 R_{30} は、独立に、

(1) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1~2個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{29} は、独立に、水素基または R_{30} であり；

各 R_{31} は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

R_{32} は、独立に、

(1) 水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；または

(2) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基であり；

各 R_{33} は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；および

ヘテロシクリルは、5～6個の環員を有する単環式飽和複素環系の基であり、それにおいて、1～2個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合され、および1～2個のオキソまたはチオキソ基によって任意に置換され；アリールは、フェニルまたはナフチル基であり；および、ヘテロアリールは、5～6個の環員を有する単環式芳香族複素環系の基であり、それにおいて、1～2個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合されている；

請求項4に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項6】 式中：

各 Z は、独立に、

(1) (a) アミノ、ジー($C_1 \sim C_2$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルチオの1～2個の基、および(b) アリール基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはアリール- $C_1 \sim C_2$ アルキル基の1～2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；であり、

該アリール基は、アミノ、ジー($C_1 \sim C_2$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、

$C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ または $-NR_5R_{21}$ 基であり；

各 R_5 は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 t -ブトキシカルボニルアミノ、 $N-(t\text{-ブトキシカルボニル})-N\text{-メチルアミノ}$ 、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、ブトキシ、メトキシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ハロ、または、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されている $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

R_{11} は、非置換フェニルまたはナフチル基、あるいは、メチル、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって置換されているフェニル基であり；および

R_{12} は、アミノ、ジメチルアミノ、アデトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基によって任意に置換されている4-ピリジル、4-ピリミジル、4-キノリニル、7-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、8-キナゾリニル、6-(1H)-プリニル、または4-イミダゾリル基である；

請求項 5 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 7】 式中：

W は R_1 であり；

A は R_{12} であり、Q は R_{11} であり；

X は N であり、J は C— R_2 であり、または、X は C—H であり、J は N であり、または、X および J は両方とも N であり；および

a は二重結合であり、b は単結合であり；

R_2 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

各 Z は、独立に、

(1) アミノ、ジメチルアミノまたはフェニル基の 1～2 個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) メチルまたはフェニルメチルの 1～2 個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；であり、

該フェニル基は、アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって任意に置換され；

各 R_5 は、水素またはメチル基であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、または、アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基、の 1～3 個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

R_{11} は、非置換フェニル基、あるいは、メチル、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって置換されているフェニル基であり；および

R_{12} は、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基によって任意に置換されている 4-ピリジルまたは 4-ピリミジル基である；

請求項 6 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 8】 式中：

W は R_2 であり；

A は R_{11} であり、Q は R_{12} であり；

X は N であり、J は C- R_1 であり；および

a は二重結合であり、b は単結合であり；

R_2 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

各 Z は、独立に、

(1) (a) アミノ、ジメチルアミノまたはフェニル基の 1～2 個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) メチルまたはフェニルメチルの 1～2 個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；であり、

該フェニル基は、アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって任意に置換され；

各 R_5 は、水素またはメチル基であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、または、アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の 1～2 個の基によって任意に置換されているフェニルま

たはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されているC₁～C₆アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各R₂₁は、独立に、水素基またはR₂₀であり；

R₁₁は、非置換フェニル基、あるいは、メチル、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって置換されているフェニル基であり；および

R₁₂は、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基によって任意に置換されている4-ピリジルまたは4-ピリミジル基である；

請求項5に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項9】 式中：

Wは、Oであり；

AはR₁₁であり、QはR₁₂であり、または、AはR₁₂であり、QはR₁₁であり；

Xは、NまたはC-Hであり；

Jは、N-R₃であり；および

aは単結合であり、bは二重結合であり；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、ジー(C₁～C₂アルキル)アミノ、(C₁～C₄アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁～C₂アルコキシ、C₁～C₂アルキルチオまたはハロの1～3個の基、および(b) アリールまたはヘテロアリールの1～2個の基、によって任意に置換されているC₁～C₄アルキルまたはC₂～C₅アルケニル基；または

(2) ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基；であり、

該ヘテロシクリル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアリール— $C_1 \sim C_4$ アルキルの1～2個の基によって任意に置換され；および、該アリールおよびヘテロアリール基は、アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、アセトアミド、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) カルボニルアミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、水素、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ または $-NR_5R_{21}$ 基であり；

各 R_5 は、独立に、

(1) 水素基；

(2) 1～3個のハロ基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているフェニル— $C_1 \sim C_2$ —アルキルまたはヘテロアリール— $C_1 \sim C_2$ —アルキル基；

であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ、*N*—(*t*-ブトキシ)カルボニル—*N*—(メチル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、ブトキシ、メトキシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ハロ、または、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されている $C_5 \sim C_5$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

(2) ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルの1～2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

R_{11} は、(1) R_{30} ；(2) ハロまたはシアノ基；または(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ または $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、の1～2個の基によって任意に置換されている、アリール基、またはN-ヘテロアリール基以外のヘテロリール基であり；

R_{12} は、(1) R_{30} ；(2) ハロまたはシアノ基；または(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ または $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、の1～2個の基によって任意に置換されているN-ヘテロアリール基であり；

R_{30} は、独立に、

(1) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～3個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{29} は、独立に、水素基または R_{30} であり；および

各 R_{31} は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

R_{32} は、独立に、

(1) 水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、メトキシ、メ

チルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されている
フェニルまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_3 は、独立に、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；および

ヘテロシクリルは、5～6個の環員を有する単環式飽和複素環系の基であり、
それにおいて、1～2個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意
にベンゾ縮合され、および1～2個のオキソまたはチオキソ基によって任意に置
換され；アリールは、フェニルまたはナフチル基であり；および、ヘテロアリー
ルは、5～6個の環員を有する単環式芳香族複素環系の基であり、それにおいて
、1～2個の環員が酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子であり、任意にベンゾ縮合
されている；

請求項4に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項10】 式中：

Wは、Oであり；

Aは R_{11} であり、Qは R_{12} であり；

Xは、NまたはC-Hであり；

Jは、 $N-R_3$ であり；および

aは単結合であり、bは二重結合であり；

各Zは、独立に、

(1) (a) アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルチオの1～2個の基、および (b)
) アリール基、によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはアリールー $C_1 \sim C_2$ アルキル基の1～2
個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；

であり；

該アリール基は、アミノ、ジー ($C_1 \sim C_2$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ、
 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_2$ ア
ルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換され；

各Yは、独立に、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ または $-NR_5R_{21}$ 基であり；

各R₅は、独立に、水素またはC₁～C₄アルキル基であり；

各R₂₀は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ、N-((*t*-ブトキシ)カルボニル)-N-(メチル)アミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシ、ブトキシ、メトキシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ハロ、または、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているC₅～C₅シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されているC₁～C₆アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各R₂₁は、独立に、水素基またはR₂₀であり；

R₁₁は、非置換フェニルまたはナフチル基、あるいは、メチル、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって置換されているフェニル基であり；および

R₁₂は、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基によって任意に置換されている4-ピリジル、4-ピリミジル、4-キノリニル、7-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジニル、8-キナゾリニル、6-(1H)-プリニルまたは4-イミダゾリル基である；

請求項9に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項11】 式中；

Wは、Oであり；

Aは R_{11} であり、Qは R_{12} であり；

Xは、C-Hであり；

Jは、N- R_3 であり；および

aは単結合であり、bは二重結合であり；

各Zは、独立に、

(1) アミノ、ジメチルアミノまたはフェニル基の1～2個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル基；または

(2) メチルまたはフェニルメチルの1～2個の基によって任意に置換されているヘテロシクリル基；

であり；

該フェニル基は、アミノ、ジー($C_1 \sim C_2$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換され；

各 R_5 は、水素またはメチル基であり；

各 R_{20} は、独立に、

(1) アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、または、アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているフェニルまたはヘテロアリール基、の1～3個の基によって任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；または

(3) アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって任意に置換されているアリールまたはヘテロアリール基；

であり；

各 R_{21} は、独立に、水素基または R_{20} であり；

R_{11} は、非置換フェニル基、あるいは、メチル、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルまたはトリフルオロメチル基の1～2個の基によって置換されて

いるフェニル基であり；および

R₁₂は、アミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、メトキシ、メチルまたはトリフルオロメチル基によって任意に置換されている4-ピリジルまたは4-ピリミジル基である；

請求項10に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項12】 1-(3-フェニルプロピル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン；

2-(3-フェニルプロポキシ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)ピリジン；

1-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン；

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロポキシ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-イソプロピルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン；

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン;

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン;

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-イソプロピルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-[(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリダジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(2-ベンゾチオフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;

6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジニル)ピリジン;または

医薬的に許容可能なその塩である請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、および医薬的に許容可能な担体を含んで成る医薬組成物。

【請求項14】 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、炎症の予防または治療法。

【請求項 15】 請求項 13 に記載の組成物の有効量を投与することを含んで成る、炎症の予防または治療法。

【請求項 16】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物における、慢性関節リウマチ、ページェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性または慢性骨髄性白血病、脾臓 β 細胞破壊、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、尿酸塩関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、乾せん、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、カヘキシー、ライター症候群、I 型糖尿病、II 型糖尿病、骨吸収疾患、対宿主移植片反応、アルツハイマー病、卒中、心筋梗塞、虚血再循環傷害、アテローム性動脈硬化症、脳外傷、多発性硬化症、脳性マラリア、敗血症、敗血症性ショック、中毒性ショック症候群、発熱、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたは帯状ヘルペス感染による筋痛症の予防または治療法。

【請求項 17】 請求項 13 に記載の組成物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物における、慢性関節リウマチ、ページェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性または慢性骨髄性白血病、脾臓 β 細胞破壊、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、尿酸塩関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、乾せん、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、カヘキシー、ライター症候群、I 型糖尿病、II 型糖尿病、骨吸収疾患、対宿主移植片反応、アルツハイマー病、卒中、心筋梗塞、虚血再循環傷害、アテローム性動脈硬化症、脳外傷、多発性硬化症、脳性マラリア、敗血症、敗血症性ショック、中毒性ショック症候群、発熱、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたは帯状ヘルペス感染による筋痛症の予防または治療法。

【請求項 18】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、TNF- α および IL-1 のどちらかまたは両方の血漿濃度を減少させる方法。

【請求項 19】 請求項 13 に記載の組成物の有効量を投与することを含んで成る、TNF- α および IL-1 のどちらかまたは両方の血漿濃度を減少させる方法。

【請求項 20】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、IL-6 および IL-8 のどちらかまたは両方の血漿濃度を減少させる方法。

【請求項 21】 請求項 13 に記載の組成物の有効量を投与することを含んで成る、IL-6 および IL-8 のどちらかまたは両方の血漿濃度を減少させる方法。

【請求項 22】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与して、グルカゴンアンタゴニスト効果を生じさせることを含んで成る、哺乳動物における糖尿病の予防または治療法。

【請求項 23】 請求項 13 に記載の医薬組成物の有効量を投与して、グルカゴンアンタゴニスト効果を生じさせることを含んで成る、哺乳動物における糖尿病の予防または治療法。

【請求項 24】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物における疼痛疾患の予防または治療法。

【請求項 25】 請求項 13 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物における疼痛疾患の予防または治療法。

【請求項 26】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物におけるプロスタグランジン産生を減少させる方法。

【請求項 27】 請求項 13 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物におけるプロスタグランジン産生を減少させる方法。

【請求項 28】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含んで成る、哺乳動物におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させる方法。

【請求項 29】 シクロオキシゲナーゼ酵素が COX-2 である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】 請求項 13 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを
含んで成る、哺乳動物におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させる方法
。

【請求項 31】 シクロオキシゲナーゼ酵素が COX-2 である請求項 30
に記載の方法。

【請求項 32】 請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を
投与することを含んで成る、哺乳動物における癌の予防または治療法。

【請求項 33】 癌が、Raf および Raf-誘発性タンパク質によって媒
介される請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】 癌が、膵臓癌、乳癌、脳癌、喉頭癌、肺癌、リンパ管系癌
、尿路癌または胃癌である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】 請求項 13 に記載の医薬組成物の有効量を投与すること
を含んで成る、哺乳動物における癌の予防または治療法。

【請求項 36】 癌が、Raf および Raf-誘発性タンパク質によって媒
介される請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】 癌が、膵臓癌、乳癌、脳癌、喉頭癌、肺癌、リンパ管系癌
、尿路癌または胃癌である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】 炎症の予防または治療に使用される組成物の製造におけ
る、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 39】 糖尿病の予防または治療に使用される組成物の製造にお
ける、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 40】 疼痛疾患の予防または治療に使用される組成物の製造にお
ける、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 41】 癌の予防または治療に使用される組成物の製造における、
請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 42】 慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、リウマチ様脊椎炎、尿酸塩
関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、乾せん、クローン病
、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、H
IV 感染、サイトメガロウイルス (CMV) 感染、インフルエンザ、アデノウイ

ルス感染、ヘルペスウイルス感染、帯状ヘルペス、筋肉変性、カヘキシー、ライター症候群、ⅠⅠ型糖尿病、骨吸収疾患、対宿主移植片反応、虚血再循環傷害、アテローム性動脈硬化症、脳外傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳性マラリア、敗血症、敗血症性ショック、中毒性ショック症候群、あるいは感染による発熱または筋痛症の治療に使用される組成物の製造における、請求項 1～12 のいずれか 1 項の記載の化合物の使用。

【請求項 4 3】 膵臓癌、乳癌、脳癌、喉頭癌、肺癌、リンパ管系癌、尿路癌または胃癌の治療に使用される組成物の製造における、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 4】 $\text{TNF-}\alpha$ または IL-1 の血漿濃度を減少させるために使用される組成物の製造における、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 5】 哺乳動物におけるプロスタグランジン産生を減少させるために使用される組成物の製造における、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 6】 哺乳動物におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させるために使用される組成物の製造における、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 及び／又は IL-8 が媒介する病気や疼痛、癌、及び糖尿病などの疾病を治療するのに有用な新しいクラスの置換ピリジン及びピリダジン化合物を包含する。特に、本発明の化合物は炎症を含む病気又は状態の予防及び治療に有効である。また、本発明はこのような化合物を製造するのに有用な中間体及び方法にも関する。

【0002】

インターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子 α ($\text{TNF-}\alpha$) は、多くの炎症刺激（たとえば、リポ多糖類-LPS）や外的な細胞ストレス（たとえば、浸透圧ショック及び過酸化物）に応答して、単核細胞やマクロファージなどの各種の細胞によって分泌される前炎症サイトカインである。

【0003】

$\text{TNF-}\alpha$ 及び／又は IL-1 のレベルが基準を超えて上昇することには、リウマチ様関節炎、ページェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性及び慢性骨髄性白血病、膵臓 β 細胞の破壊、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、通風関節炎、腸炎、成人呼吸困難症候群（ARDS）、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋変性、悪液質、ライター症候群、I型及びII型糖尿病、骨吸収症、対宿主性移植片反応、虚血性再灌流、アテローム性動脈硬化症、脳の外傷、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症ショック、中毒性ショック症候群、発熱、感染に起因する筋肉痛を含む多くの疾患状態の媒介又は悪化に関与している。HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2を含む）及び帯状疱疹ウイルスも $\text{TNF-}\alpha$ によって悪化する。

【0004】

頭部外傷、発作及び虚血症に $\text{TNF-}\alpha$ が関与していることが報告されている。たとえば、頭部外傷の動物モデルによると、打撲傷を受けた半球に $\text{TNF-}\alpha$

が増加した (Shohamiら、J. Cereb. Blood Flow Metab, 14, 615 (1994))。中大脳動脈が閉塞を起こしたラットの虚血モデルでは、TNF- α のTNF- α mRNAのレベルが増加した (Feursteinら、Neurosci. Lett. 164, 125 (1993))。ラットの大脳皮質にTNF- α を投与すると有意なレベルで毛細血管へ好中球が蓄積し小血管へ付着することが報告されている。TNF- α は、他のサイトカイン (IL-1 β 、IL-6) 及びケモカインの浸潤を増進し、梗塞部位への好中球の浸潤を促進する (Feurstein, Stroke 25, 1481 (1994))。さらに、TNF- α は、II型の糖尿病にも関与している (Endocrinol, 130, 43-52, 1994; 及び Endocrinol, 136, 1474-1481, 1995)。

【0005】

TNF- α は、ある種のウイルスのライフサイクルとそれに関係している疾患状態の促進に役割を果たしているように思われる。たとえば、単核細胞によって分泌されるTNF- α は、慢性的に感染したT細胞のクローンにおけるHIVの発現レベルを高めた (Clouseら、J. Immunol. 142, 431 (1989))。Lahdevirtaらは、HIVと関連する悪液質及び筋変性の状態に果たすTNF- α の役割について考察している (Am. J. Med. 85, 289 (1988))。

【0006】

TNF- α は、炎症のサイトカインカスケードの上流にある。従って、TNF- α のレベルが上昇するとIL-1、IL-6及びIL-8など、他の炎症及び前炎症サイトカインのレベルも上昇する可能性がある。

【0007】

基本レベルを超えたIL-1のレベルの上昇は、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、通風関節炎、腸炎、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、筋変性、悪液質、ライター症候群、I型及びII型糖尿病、骨吸収症、虚血性再灌流、アテローム性動脈硬化症、脳の外傷、多発性硬化症、敗血症、敗血症ショック及び中毒性ショック

症候群を含む多くの疾患状態の媒介と悪化に関与している。TNF- α 抑制に敏感なウイルス、たとえば、HIV-1、HIV-2、HIV-3も、IL-1の影響を受ける。

【0008】

TNF- α 及びIL-1は、膵臓 β 細胞の破壊と糖尿病に役割を演じているように思われる。膵臓 β 細胞は、血糖のホメオスタシスへの媒介を助けるインシュリンを作る。膵臓 β 細胞の機能低下はI型の糖尿病をしばしば伴う。II型の糖尿病患者に膵臓 β 細胞の機能異常が発現するおそれがある。II型糖尿病はインシュリンに対する機能的な抵抗を特徴とする。また、II型糖尿病はしばしば血漿グルカゴンのレベルの上昇と肝臓の糖産生速度の加速を伴う。グルカゴンは調節ホルモン的一种で、インシュリンによる肝臓の糖新生の抑制を低下させる。グルカゴン受容体は、肝臓、腎臓及び脂肪組織に見いだされている。従って、グルカゴン拮抗物質は血漿中の糖濃度を下げるのに有用である(WO第97/16442号、本明細書にその全体が参照により組み込まれる)。

【0009】

グルカゴン受容体に拮抗することで肝臓中のインシュリンの応答性は向上し、その結果、糖の新生は抑制され、膵臓のグルコースの産生速度は低下することが考えられる。

【0010】

リウマチ様関節炎モデルの動物にIL-1をくり返し関節内注射をすると急性かつ破壊的な関節炎の発病につながる(Chandrasekharら、Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382(1990))。培養したリュウマチ様滑膜細胞を使った研究によれば、IL-1は、TNF- α より強力なストロメリシンのインデューサーである(Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309(1992))。局所注射部位には好中球、リンパ球及び単球の移動が観察されている。この移動は、ケモカイン(たとえばIL-8)の誘導及び接着分子のアップレギュレーションに帰因する(Dinarello, Eur. Cytokine Netw. 5, 517-531(1994))。

【0011】

IL-1もある種のウイルスのライフサイクルの増進に役割を果たしているものと考えられている。たとえば、サイトカインによって、慢性的に感染したマクロファージ系統に誘導されるHIVの発現の増加は、併発して起きるIL-1産生の選択的な上昇と関係している(Folksら、J. Immunol. 136, 40 (1986))。Beutlerらは悪液質におけるIL-1の役割を論じている(J. Immunol. 135, 3969 (1985))。Baracosらは、筋変性におけるIL-1の役割を論じた(New Eng. J. Med. 308, 553 (1983))。

【0012】

リウマチ様関節炎にあつては、IL-1とTNF- α の両者が、滑膜細胞と軟骨細胞を誘導し、コラゲナーゼ及び中性プロテアーゼを産生し、これが、関節炎の関節内の破壊を引き起こす。関節炎モデル(ラット及びマウスのコラーゲン誘発性関節炎(CIA))において、CIA誘発の前であれ後であれ、関節内にTNF- α を投与すると関節炎の発病と重篤な進行を促進した(Brahnら、Lymphokine Cytokine Res. 11, 253 (1992); 及びCooper, Clin. Exp. Immunol. 89, 244 (1992))。

【0013】

IL-8は多くの疾患状態の悪化及び／又は原因に関係しており、IL-8の走化性によって炎症部位又は損傷部位(たとえば、虚血)への好中球の広範囲な浸潤が媒介されるが、それは喘息、腸炎、乾癬、成人呼吸困難症候群、心臓及び腎臓の灌流障害、血栓症及び糸球体腎炎に限定されるものではない。IL-8は、好中球に対する走化性効果以外に、好中球を活性化する能力も有する。従って、IL-8のレベルが低下すると好中球の浸潤は軽減される可能性がある。

【0014】

TNF- α の効果を阻止するためにいくつかの手段が講じられている。その一つはTNF- α に可溶性受容体(たとえば、TNFR-55又はTNFR-75)を使う方法で、TNF- α が関与する疾患状態の動物モデルで有効性が証明さ

れている。TNF- α 、cA2に特異的なモノクローナル抗体を使ったTNF- α を中和する第二の方法は、リウマチ様関節炎のフェーズIIのヒトに対する試験で腫脹関節のカウントの改善を実証している(Feldmannら、Immunological Reviews, 195-223(1995))。これらの手段はタンパク質を分離するか受容体の拮抗作用によってTNF- α 及びIL-1の効果を遮断する。

【0015】

本明細書に参照してその全体が組み込まれるGB第2,306,108号には、Raf及びRafによって誘導されるタンパク質が関与する癌の治療に有用なRafキナーゼ拮抗物質として、イミダゾール誘導体が記載されている。Raf蛋白質は、PDGF、EGF、酸性FGF、トロンビン、インシュリン又はエンドセリンなどの細胞外の分裂促進刺激ばかりでなく、v-src、v-sis及びv-fmsのような腫瘍タンパク質にも応答して活性化されるキナーゼである。Rafは、細胞膜から核にシグナルを導入する際に、rasの下流で機能する。化合物はRafキナーゼの拮抗物質を通じて腫瘍崩壊を引き起こしうる。細胞のc-Rafレベル、すなわちrafの活性を下げるアンチセンスの構造は、一般的な細胞毒性をほとんど又は全く示さないで、軟質寒天中の繊維芽細胞の増殖を阻止することが報告されている。この軟質寒天中における増殖の阻止は、全動物の腫瘍の応答性を大いに予想させるものである。その上、Rafアンチセンス構造は動物における腫瘍による負荷を軽減させるのに有効であることが明らかにされている。過剰な発現によってrafが関与する癌の例として、組織球性リンパ腫、肺腺癌及び小細胞肺癌を含め、脳、喉頭、肺、リンパ系、泌尿管及び胃の癌が挙げられる。他の例として、脾臓及び胸部の癌を含む、Raf又はRafを活性化する腫瘍遺伝子の上流活性因子の過度の発現を含む癌がある。

【0016】

GB第1,238,959号は、炎症の治療に有用な3-又は4-(ヘテロ)アリール置換ピリジン及びピリドン化合物を記載している。

【0017】

WO第98/0348号は、COX-2が媒介する病気の治療に有用な2-(

置換フェニル又はピロジニル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル、アミノスルホニル、トリフルオロカルボニルアミノスルホニル又はメチルアミノスルホニル)フェニルピリジン化合物を記載している。

【0018】

WO第96/24584号は、ヘテロアリール置換基の一つが、アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基又はハロアルキルスルホニル基で置換されたフェニル基である、抗消炎剤、鎮痛剤及び解熱剤として有用な2, 3-ジ(ヘテロ)アリール置換ピリジン化合物を記載している。

【0019】

発明の簡単な説明

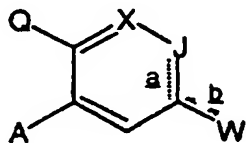
本発明は、疼痛、癌及び糖尿病など、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 及び／又は IL-8 が媒介する疾病やその他の病気の予防及び治療に有用な新しいクラスの化合物群を含む。特に、本発明の化合物は炎症を含む疾病又は状態の予防及び治療に有用である。従って、さらに本発明は、本発明の化合物及び組成物を使って、炎症、疼痛及び糖尿病など、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 及び／又は IL-8 が媒介する疾病やその他の病気を予防し治療するための化合物を含む医薬組成物、方法並びに本発明の化合物を製造するために有用な中間体及び方法を包含する。

【0020】

本発明の化合物は、次の一般構造式で表される：

【0021】

【化2】



式中、A、Q、X、J、W、a及びbは下記のように定義される。

【0022】

上で述べたことは本発明のあるいくつかの態様を要約しただけであり、いかな

る形でも本発明を制限しようとするものでもなく、また解釈すべきでもものでもない。本明細書に引用されたすべての特許や他の出版物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

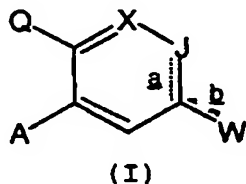
【0023】

発明の詳細な説明

本発明に従って、式 I で表される化合物：

【0024】

【化3】



又は医薬的に許容可能なその塩が提供される：

式中、

Wは R_1 、 R_2 、O又は $N-R_3$ であり；

A及びQは独立に R_{11} 又は R_{12} であり；

XはN又はC-Hであり；

Jは $N-R_3$ 、N、C- R_1 又はC- R_2 であって、ただしX又はJの少なくとも一つは、N若しくは $N-R_3$ であり；そして

Wが R_1 の場合は、aは二重結合、bは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 又はC- R_1 以外の基であり、Wが R_2 の場合は、aは二重結合、bは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 又はC- R_2 以外の基であり；そしてWがO又は $N-R_3$ の場合は、aは単結合、bは二重結合、そしてJは $N-R_3$ であり；

好ましくは、Wは R_1 、 R_2 、O又は $N-R_3$ であり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} 、又はAは R_{12} そしてQは R_{11} であり；

XはN又はC-Hであり；

Jは $N-R_3$ 、N、C- R_1 又はC- R_2 であって、ただしX又はJの少なくとも一つは、N若しくは $N-R_3$ であり；そして

Wが R_1 の場合は、aは二重結合、bは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 又は $C-R_1$ 以外の基であり；Wが R_2 の場合は、aは二重結合、bは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 又は $C-R_2$ 以外の基であり；そしてWがO又は $N-R_3$ の場合は、aは単結合、bは二重結合であり、そしてJは $N-R_3$ であり；

より好ましくは、Wは R_1 、 R_2 又はOであり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} 、又はAは R_{12} そしてQは R_{11} であり；

XはN又はC-Hであり；

Jは $N-R_3$ 、N、 $C-R_1$ 又は $C-R_2$ であって、X又はJの少なくとも一つは、N若しくは $N-R_3$ であり；そして

Wが R_1 の場合は、aは二重結合、bは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 又は $C-R_1$ 以外の基であり；Wが R_2 の場合は、aは二重結合、そしてbは単結合であり、そしてJは $N-R_3$ 以外の基であり、そしてWがO又は $N-R_3$ の場合は、aは単結合、bは二重結合、そしてJは $N-R_3$ であり；

さらに好ましくは、Wは R_1 又は R_2 であり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} 、又はAは R_{12} そしてQは R_{11} であり；

XはN又はC-Hであり；

JはN、 $C-R_1$ 又は $C-R_2$ であって、X又はJの少なくとも一つはNであり；そして

aは二重結合そしてbは単結合であり；そして

Wが R_1 の場合は、Jは $C-R_1$ 以外の基であり；Wが R_2 の場合は、Jは $C-R_2$ であり；

最も好ましくは、Wは R_1 であり；

Aは R_{12} そしてQは R_{11} であり；

XはNそしてJは $C-R_2$ であり、又はXはC-HそしてJはNであり、又はXおよびJは、共にNであり；そして

aは二重結合そしてbは単結合であり；あるいは、

Wは R_2 であり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} であり、

XはNそしてJは $C-R_1$ であり；そして

aは二重結合そしてbは単結合であり；

あるいは、より好ましくは、WはOであり、

Aは R_{11} そしてQは R_{12} であり、又はAは R_{12} そしてQは R_{11} であり

；

XはN又はC-Hであり；

Jは $N-R_3$ であり；そして

aは単結合そしてbは二重結合であり；

さらに好ましくは、WはOであり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} であり；

XはN又はC-Hであり；

Jは $N-R_3$ であり；そして

aは単結合そしてbは二重結合であり；

最も好ましくは、WはOであり；

Aは R_{11} そしてQは R_{12} であり；

XはC-Hであり；

Jは $N-R_3$ であり；そして

aは単結合そしてbは二重結合であり；

R_1 は-Z-Y又は-Yであり； R_3 は独立に水素基又は-Z-Yであり；ただし、 R_1 、 R_2 及び R_3 中のアリール基、ヘテロアリール基シクロアルキル基及びヘテロシクリル基の総数は0～3であり；そして好ましくは0～2であり；

R_2 は(1) 水素基、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、-C(O)- OR_{21} 基、又は-C(O)- NR_5R_{21} 基；

(2) 任意に(a) 1～2個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基又はアルキルチオ基、及び(b) 任意に、1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン基、アルキル基、カルボキシ基、カルボキシアミド基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチ

ル基で置換された1個のヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換されたアルキル基；又は

(3) 任意に、1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アルキル基、カルボキシ基、カルボキシアミド基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で置換されたアリール基又はヘテロアリール基であり；

好ましくは、 R_2 は(1)水素基、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、 $-C(O)-OR_{21}$ 基、又は $-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；

(2) 任意に (a) 1～2個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基又は C_1-C_4 アルキルチオ基、及び (b) 任意に、1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基、カルボキシ基、カルボキシアミド基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で置換された1個のヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基；又は

(3) 任意に、1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基、カルボキシ基、カルボキシアミド基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロメチル基で置換されたアリール基又はヘテロアリール基であり；

より好ましくは、 R_2 は(1)水素基、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、

シアノ基、カルボキシ基又はカルボキシアミド基；

(2) 任意に (a) 1～2個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基又は C_1-C_4 アルキルチオ基で置換された C_1-C_8 アルキル基；又は

(3) 任意に、1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、 (C_1-C_4) アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基、カルボキシ基、カルボキシアミド基、トリフルオロメトキシ基、又はトリフルオロメチル基で置換されたアリール基又はヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、 R_2 は(1)水素基、ハロゲン基、トリフルオロメチル基又はシアノ基；又は

(2) 任意に (a) 1～2個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基又はジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ基で置換された C_1-C_4 アルキル基であり；又は

最も好ましくは、 R_2 は水素基、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、シアノ基、又は C_1-C_4 アルキル基であり；

Zは独立に

(1) 任意に (a) 1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基又はハロゲン基及び (b) 1～2個のヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換されたアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基；又は、

(2) ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基（ここでヘテロシクリル基は、任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基又はハロアルキル基で置換され、そ

してアリール基及びヘテロアリール基は、任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アルキル基又はハロアルキル基で置換される)であり;

好ましくは、各Zは独立に

(1) 任意に (a) 1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基又はハロゲン基、及び (b) 1～2個のヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基、 C_2-C_8 アルケニル基又は C_2-C_8 アルキニル基; 又は、

(2) ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基 (ここでヘテロシクリル基は、任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基、アリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル基又は1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換され、そしてアリール基及びヘテロアリール基は、任意に、1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基又はハロゲン基を1～3個含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換される)であり;

より好ましくは、各Zは独立に

(1) 任意に (a) 1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4

4アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基又はハロゲン基、及び(b)1~2個のヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基又は C_2-C_8 アルケニル基;又は、

(2)ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基(ここでヘテロシクリル基は、任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基、アリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル基又は1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_2 ハロアルキル基で置換され、そしてアリール基及びヘテロアリール基は、任意に、1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、

シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基又はハロゲン基を1~3個含む C_1-C_2 ハロアルキル基で置換される)であり;

より好ましくは、各Zは独立に

(1)任意に(a)1~3個のアミノ基、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基又はハロゲン基、及び(b)1~2個のヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_4 アルキル基又は C_2-C_5 アルケニル基;又は

(2)ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基(ここでヘテロシクリル基は、任意に1~3個のアミノ基、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基、アリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-

C₄アルキル基又はトリフルオロメチル基で置換され、そしてアリール基及びヘテロアリール基は、任意に、1～3個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、

シアノ基、ハロゲン基、C₁—C₄アルキル基又はトリフルオロメチル基で置換される)であり；

さらに好ましくは、各Zは独立に

(1) 任意に (a) 1～3個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₂アルコキシ基、C₁—C₂アルキルチオ基又はハロゲン基、及び (b) 1～2個のアリール基又はヘテロアリール基で置換されたC₁—C₄アルキル基又はC₂—C₅アルケニル基、又は、

(2) ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基(ここでヘテロシクリル基は、任意に1～2個のC₁—C₄アルキル基、アリール—C₁—C₂アルキル基、そしてアリール基及びヘテロアリール基は、任意に、1～3個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、アセタミド基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₂アルコキシ基、C₁—C₂アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、C₁—C₄アルキル基又はトリフルオロメチル基で置換される)であり；

さらに好ましくは、各Zは独立に

(1) 任意に (a) 1～2個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₂アルコキシ基又はC₁—C₂アルキルチオ基、及び (b) 1個のアリール基で置換されたC₁—C₄アルキル基、又は、

(2) 任意に1～2個のC₁—C₂アルキル基又はアリール—C₁—C₂アルキル基で置換されたヘテロシクリル基(ここで、アリール基は、任意に、1～2個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₂アルコキシ基、C₁—C₂アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、C₁—C₂アルキル基又はトリフルオロメチル基で置換される)であり；そして

最も好ましくは、各Zは独立に

(1) 任意に、1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基又はフェニル基で置換された C_1-C_4 アルキル基、又は、

(2) 任意に1～2個のメチル基又はフェニルメチル基で置換されたヘテロシクリル基（ここで、フェニル基は、任意に、1～2個のアミノ基、ジ（ C_1-C_2 アルキル）アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_2 アルキル基又はトリフルオロメチル基で置換される）であり；

各Yは独立に

(1) 水素基；

(2) ハロゲン基又はニトロ基；

(3) $-C(O)-R_{20}$ 基、 $-C(O)-OR_{21}$ 基、 $-C(O)-NR_5NR_{21}$ 基若しくは $-C(NR_5)-NR_5NR_{21}$ 基；

(4) $-OR_{21}$ 基、 $-O-C(O)-R_{21}$ 基、 $-OC(O)-NR_5NR_{21}$ 基若しくは $-OC-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基；

(5) $-SR_{21}$ 基、 $-S(O)-R_{20}$ 基、 $-S(O)_2-R_{20}$ 基、 $-S(O)_2-NR_5NR_{21}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 基若しくは $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基；又は

(6) $-NR_5R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 基、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 基若しくは $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5NR_{21}$ 基であり；

好ましくは、各Yは独立に

(1) 水素基又はハロゲン基；

(2) $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-R_{21}$ 基、 $-C(O)-NR_5NR_{21}$ 基若しくは $-C(NR_5)-NR_5NR_{21}$ 基；

(3) $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 基若しくは $-O-C(O)-NR_5NR_{21}$ 基；

(4) $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 基、 $-S(O)_2-R_{20}$ 基若しくは
 $-S(O)_2-NR_5NR_{21}$ 基；又は

(5) $-NR_5R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 基、 $-NR_{22}-C$
 $(O)-OR_{20}$ 基若しくは $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 基であり；

より好ましくは、各Yは独立に

(1) 水素基；

(2) $-C(O)-R_{20}$ 基若しくは $-C(O)-NR_5NR_{21}$ 基；

(3) $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 基、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$
 基若しくは $-S(O)_2-NR_5NR_{21}$ 基；又は

(4) $-NR_5R_{21}$ 基若しくは $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 基であり；

さらに好ましくは、各Yは独立に水素基、 $-OR_{21}$ 基、 $-SR_{21}$ 基、 $-S$
 $(O)-R_{20}$ 基、 $-S(O)_2-R_{20}$ 基若しくは $-NR_5NR_{21}$ 基であり
 ；

最も好ましくは、各Yは独立に $-OR_{21}$ 基、 $-SR_{21}$ 基、若しくは $-NR$
 $5NR_{21}$ 基であり；

式中、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、
 ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、 $-SO_3H$ 基若しくはハロゲン
 基で置換されたアルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、
 ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキル基若しくはハロアルキ
 ル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロ
 アリールアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、シクロア
 ルキル基若しくはシクロアルキルアルキル基であり；

好ましくは、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-
 C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4

アルキルチオ基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基若しくはハロゲン基で置換された C_1-C_8 アルキル基、 C_2-C_8 アルケニル基若しくは C_2-C_8 アルキニル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリル- C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基若しくは C_3-C_8 シクロアルキル- C_1-C_4 アルキル基であり；

より好ましくは、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基若しくはハロゲン基で置換された C_1-C_4 アルキル基、 C_2-C_5 アルケニル基若しくは C_2-C_5 アルキニル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリル- C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基若しくは C_3-C_8 シクロアルキル- C_1-C_4 アルキル基であり；

さらに好ましくは、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基若しくはハロゲン基で置換された C_1-C_4 アルキル基若しくは C_2-C_5 アルケニル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒド

ロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_2 ハロアルキル基で置換されたフェニル- C_1-C_2 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_2 アルキル基、ヘテロシクリル- C_1-C_2 アルキル基若しくは C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_2 アルキル基であり；

さらに好ましくは、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基若しくはハロゲン基で置換された C_1-C_4 アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_2 アルコキシ基、 C_1-C_2 アルキルチオ基、メトキシ基、メチルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル- C_1-C_2 アルキル基、ヘテロアリール- C_1-C_2 アルキル基、ヘテロシクリル- C_1-C_2 アルキル基若しくは C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_2 アルキル基であり；

さらに好ましくは、各 R_5 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のハロゲン基で置換された C_1-C_4 アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル- C_1-C_2 アルキル基若しくはヘテロアリール- C_1-C_2 アルキル基あり；

さらに好ましくは、各 R_5 は独立に、水素基又は C_1-C_4 アルキル基であり；そして最も好ましくは各 R_5 は水素又はメチル基であって；

式中、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1～3個の、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、 $N-(\text{アルコキシカルボニル})-N-(\text{アルキル})$ アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルキル

スルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルカノイル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ハロゲン基、アルキル基、若しくはハロアルキル基で置換されたアリールアルコキシ基、アリールアルキルチオ基、アリールアルキルスルホニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換されたアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキル基、若しくはハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1～3個の、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 $N-(C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル)- $N-(C_1-C_4$ アルキル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、 C_1-C_5 アルカノイル基、ヒドロキシ基、 C_1-C

4アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキルアルキル基で置換されたアリール C_1-C_4 アルコキシ基、アリール C_1-C_4 アルキルチオ基、アリール C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基、 C_2-C_8 アルケニル基若しくは C_2-C_8 アルキニル基；

(2) 任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキル基、若しくは1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

より好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1~3個の、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 $N-(C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル)- $N-(C_1-C_4$ アルキル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノ

イルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、C₁—C₅アルカノイル基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、C₁—C₄アルキルスルフィニル基、C₁—C₄アルキルスルホニル基、ハロゲン基、C₁—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むC₁—C₄ハロアルキル基で置換されたアリールC₁—C₄アルコキシ基、アリールC₁—C₄アルキルチオ基、アリールC₁—C₄アルキルスルホニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換されたC₁—C₈アルキル基、C₂—C₅アルケニル基若しくはC₂—C₅アルキニル基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、C₁—C₄アルキル基、若しくは1～3個のハロゲン基を含むC₁—C₄ハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニル基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、C₁—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むC₁—C₄ハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各R₂₀は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、N—((C₁—C₄アルコキシ)カルボニル)—N—(C₁—C₄アルキル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、C₁—C₄アルキルスルフィニル基、C₁—C₄アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任

意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、 C_1-C_5 アルカノイル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたアリール C_1-C_4 アルコキシ基、アリール C_1-C_4 アルキルチオ基、アリール C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基若しくは C_2-C_5 アルケニル基；又は

(2) 任意に1～2個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基若しくは C_1-C_4 アルキル基で置換されたヘテロシクリル基；

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_2 ハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 $N-(C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル)- $N-(C_1-C_4$ アルキル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)

ル) アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、 C_1-C_5 アルカノイル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_2 ハロアルキル基で置換されたアリール C_1-C_4 アルコキシ基、アリール C_1-C_4 アルキルチオ基、アリール C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基若しくは C_2-C_5 アルケニル基；又は

(2) 任意に1~2個のアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基若しくは C_1-C_4 アルキル基で置換されたヘテロシクリル基；

(3) 任意に1~2個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、アセタミド基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 $N-(C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニル)- $N-(C_1-C_4$ アルキル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1~2個のアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロ

メチル基で置換された C_3-C_6 シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_8 アルキル基；

(2) 任意に1～2個のヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基若しくは C_1-C_4 アルキル基で置換されたヘテロシクリル基；
又は

(3) 任意に1～2個の(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アジド基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、 t -ブトキシカルボニルアミノ基、 $N-(t\text{-ブトキシ})$ カルボニル)- N -(メチル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、ブトキシ基、メトキシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換された C_5-C_6 シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、フェニル基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基；

(2) 任意に1～2個のヒドロキシ基若しくは C_1-C_4 アルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各 R_{20} は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、 t -ブトキシカルボニルアミノ基、 $N-(t\text{-ブトキシ})$ カルボニル)- N -(メチル)アミノ基、アミノカルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、ブトキシ基、メト

キシ、ブチルチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基若しくはハロゲン基、又は任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたC₅—C₆シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、フェニル基若しくはヘテロアリール基で置換されたC₁—C₆アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

最も好ましくは、各R₂₀は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基若しくはヒドロキシ基、又は任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で置換されたC₁—C₆アルキル基；

(2) ヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチルチオ基、ハロゲン基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

各R₂₁は独立に水素基又はR₂₀であり；

各R₂₂は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、シアノ基、ハロゲン基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で任意に置換されたアルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、シアノ基、ハロゲン基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリル基若しくはヘテロアリール基であり

好ましくは、各 R_2 は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ、 C_1-C_4 アルキニルスルホニルアミノ、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基で任意に置換された C_1-C_4 アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ、 C_1-C_4 アルキニルスルホニルアミノ、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリル基若しくはヘテロアリール基であり；

より好ましくは、各 R_2 は独立に

(1) 水素基；又は

(2) 任意に1～3個のアミノ、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C

2ハロアルキル基で置換されたフェニル基又はヘテロアリール基で任意に置換された C_1-C_4 アルキル基であり；

さらに好ましくは、各 R_{22} は独立に水素基又は C_1-C_4 アルキル基であり；最も好ましくは、各 R_{22} は独立に水素基又はメチル基であり；

R_{11} はアリール基又は”N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} は”N”-ヘテロアリール基であって、式中これらアリール基、ヘテロアリール基及び”N”-ヘテロアリール基は、任意に1～3個の

(1) R_{30} ；

(2) ハロゲン基若しくはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 基、 $-C(O)-OR_{29}$ 基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；

(4) $-OR_{29}$ 基、 $-O-C(O)-R_{29}$ 基、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基；

(5) $-SR_{29}$ 基、 $-S(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基若しくは $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基；又は

(6) $-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基若しくは $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基；

で置換され；

ただし、各 R_{11} 及び R_{12} 上の置換されたアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基及びヘテロシクリル基の総数は0～1であり；

好ましくは、 R_{11} はアリール基又は”N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} は”N”-ヘテロアリール基であって、式中これらアリール基、ヘテロアリール基及び”N”-ヘテロアリール基は、任意に1～2個の

(1) R_{30} ；

(2) ハロゲン基若しくはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；

(4) $-OR_{29}$ 基、 $-O-C(O)-R_{29}$ 基、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基；

(5) $-SR_{29}$ 基、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基若しくは $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基；又は

(6) $-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 基若しくは $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基

で置換され；

ただし、各 R_{11} 及び R_{12} 上の置換されたアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基及びヘテロシクリル基の総数は0～1であり；

より好ましくは、 R_{11} はアリール基又は“N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} は“N”-ヘテロアリール基であって、式中アリール基、ヘテロアリール基及び“N”-ヘテロアリール基は、任意に1～2個の

(1) R_{30} ；

(2) ハロゲン基若しくはシアノ基；

(3) $-C(O)-R_{30}$ 基、 $-C(O)-OR_{29}$ 基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基；又は

(4) $-OR_{29}$ 基、 $-SR_{29}$ 基、 $-S(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基若しくは $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 基で置換され；そして

さらに好ましくは、 R_{11} はアリール基又は“N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} は“N”-ヘテロアリール基であって、式中こ

れらアリール基、ヘテロアリール基及び”N”-ヘテロアリール基は、任意に1～2個の

(1) R_{30} ;

(2) ハロゲン基若しくはシアノ基;

(3) $-C(O)-R_{30}$ 基、 $-C(O)-OR_{29}$ 基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 基;又は

(4) $-OR_{29}$ 基、 $-SR_{29}$ 基、 $-S(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基で置換され;そして

さらに好ましくは、 R_{11} はアリール基又は”N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり、 R_{12} は”N”-ヘテロアリール基であって、式中ヘテロアリール基及び”N”-ヘテロアリール基は、任意に1～2個の

(1) R_{30} ;

(2) ハロゲン基若しくはシアノ基;又は

(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-OR_{29}$ 基、 $-SR_{29}$ 基、 $-S(O)-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-R_{30}$ 基、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基、 $-NR_{31}R_{32}$ 基若しくは $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基

で置換され;

さらに好ましくは、 R_{11} は、任意に1～2個の(1) R_{30} ; (2) ハロゲン基若しくはシアノ基;又は(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ 若しくは $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基で置換されたアリール基又は”N”-ヘテロアリール基以外のヘテロアリール基であり;そしてさらに好ましくは、 R_{11} は任意に1～2個のメチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、アミノカルボニル基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換されたアリール基であり;さらに好ましくは、 R_{11} は非置換のフェニル基若しくはナフチル基又は、任意に1～2個のメチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキ

シ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、アミノカルボニル基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基であり、そして最も好ましくは、 R_{11} は非置換のフェニル基又は、任意に1~2個のメチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチルチオ基、メチルスルホニル基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基であり；

さらに好ましくは、 R_{12} は、任意に1~2個の(1) R_{30} ；(2) ハロゲン基若しくはシアノ基；又は(3) $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ 若しくは $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 基で置換された" N " -ヘテロアリール基であり；そしてさらに好ましくは、 R_{12} は、任意に1~2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換された" N " -ヘテロアリール基であり；さらに好ましくは、 R_{12} は、任意に1個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換された4-ピリジル、4-ピリミジル、4-キノリニル、7-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、8-キナゾリニル、6-(1H)-プリニル基又は4-イミダゾリル基であり；そして最も好ましくは、 R_{12} は、任意に1個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、シアノ基、メトキシ基、メチル基又はトリフルオロメチル基で置換された4-ピリジル基又は4-ピリミジル基であり；

式中、各 R_{30} は独立に

(1) 任意に1~3個の $-NR_{31}R_{31}$ 基、 $-CO_2R_{23}$ 基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、シアノ基若しくはハロゲン基、又は任意に1~3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキニルスルフィニル基、アルキニルスルホニル基、シアノ基、

ハロゲン基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたアリールアルコキシ基、アリールアルキルチオ基、アリールアルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換されたアルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

好ましくは、各 R_{30} は独立に

(1) 任意に1～3個の $-NR_{31}R_{31}$ 基、 $-CO_2R_{23}$ 基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、シアノ基若しくはハロゲン基、又は任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキニルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキニルスルホニル基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたアリール C_1-C_4 アルコキシ基、アリール C_1-C_4 アルキルチオ基、アリール C_1-C_4 アルキルスルホニル基、ヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で置換された C_1-C_4 アルキル基、 C_2-C_4 アルケニル基若しくは C_2-C_4 アルキニル基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アル

コキシ) カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基；又は

(3) 任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

より好ましくは、各 R_{30} は独立に

(1) 任意に1~3個の

(a) $-NR_{31}R_{31}$ 基；

(b) 任意に1~3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換された C_1-C_4 アルコキシカルボニル基若しくはフェノキシカルボニル若しくはフェニルメトキシカルボニル基；又は

(c) 任意に1~3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1~3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基若しくはフェニル C_1-C_4 アルコキシ基、フェニル C_1-C_4 アルキルチオ基、ヘテロシクリル基、フェニル基若しくはヘテロアリール基

で置換された C_1-C_4 アルキル基；

(2) 1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；
さらに好ましくは、各 R_{30} は独立に

(1) 任意に

(a) アミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基若しくはジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基；又は

(b) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、ヘテロシクリル基、フェニル基若しくはヘテロアリール基；

で置換された C_1-C_4 アルキル基

(2) 1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_2 ハロアルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各 R_{30} は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C_1-C_2 アルキル)アミノ基、アセタミド、ヒドロキシ基、 C_1-C_2 アルコキシ基、ハロゲン基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換された C_1-C_4 アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジ(C₁—C₂アルキル)アミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、C₁—C₂アルコキシ基、ハロゲン基、C₁—C₄アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

さらに好ましくは、各R₃₀は独立に

(1) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド、ヒドロキシ基、ハロゲン基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

最も好ましくは、各R₃₀は独立に

(1) 任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド、ヒドロキシ基、ハロゲン基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基；

(2) トリフルオロメチル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、ハロゲン基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基であり；

各R₂₉は独立に水素基又はR₃₀であり；そして

各R₃₁は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシ

クリル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたアルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基若しくはシクロアルキル基であり；

好ましくは、各 R_{31} は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換された C_3-C_8 シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換された C_1-C_4 アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基若しくは C_3-C_8 シクロアルキル基であり；

より好ましくは、各 R_{31} は独立に

(1) 水素基；又は

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換された C

$1-C_4$ アルキル基であり；

さらに好ましくは、各 R_{31} は独立に水素基か又は C_1-C_4 アルキル基であり；最も好ましくは、各 R_{31} は独立に水素基、メチル基若しくはエチル基であり；

各 R_{32} は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたアルキル基か；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基若しくはシクロアルキル基であり；

好ましくは、各 R_{32} は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、 C_1-C_4 アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含む C_1-C_4 ハロアルキル基で置換された C_3-C_8 シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換された C_1-C_4 アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルアミノ基、 C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、シアノ基、 C_1

—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基若しくはC₃—C₈シクロアルキル基であり；

より好ましくは、各R_{3 2}は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、シアノ基、C₁—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むC₁—C₄ハロアルキル基で置換されたC₃—C₆シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、シアノ基、C₁—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むハロアルキル基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基若しくはC₃—C₆シクロアルキル基であり；

より好ましくは、各R_{3 2}は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—

C₄アルキル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基であり；

より好ましくは、各R_{3 2}は独立に

(1) 水素基；

(2) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基；又は

(3) 任意に1～3個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基であり；

最も好ましくは、各R_{3 2}は独立に

(1) 水素基若しくはC₁—C₄アルキル基；又は

(2) 任意に1～2個のアミノ基、ジメチルアミノ基、アセタミド基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基若しくはトリフルオロメチル基で置換されたフェニル基若しくはヘテロアリール基であり；そして

ここで、各R_{3 3}は独立に

(1) 水素基；又は

(2) 任意に1～3個のアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、シアノ基、アルキル基若しくはハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたアルキル基であり；

好ましくは、各R_{3 3}は独立に

(1) 水素基；又は

(2) 任意に1～3個のアミノ基、C₁—C₄アルキルアミノ基、ジ(C₁—C₄アルキル)アミノ基、C₁—C₅アルカノイルアミノ基、(C₁—C₄アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁—C₄アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄アルキルチオ基、シアノ基、C₁

—C₄アルキル基若しくは1～3個のハロゲン基を含むC₁—C₄ハロアルキル基で置換されたヘテロシクリル基、アリール基若しくはヘテロアリール基で任意に置換されたC₁—C₄アルキル基であり；

より好ましくは、各R₃₃は独立に水素基又はC₁—C₄アルキル基であり；
そして、最も好ましくは、各R₃₃は独立に水素基又はメチル基であり；

ただし、XがC—Hの場合は、Qはフェニル基以外であり、そしてXがN、JがC—Hの場合は、Aは4—（メチルスルホニル）フェニル基、4—（アミノスルホニル）フェニル基、4—（トリフルオロメチルカルボニルアミノスルホニル）フェニル基又は4—（メチルアミノスルホニル）フェニル基以外の基である。

【0025】

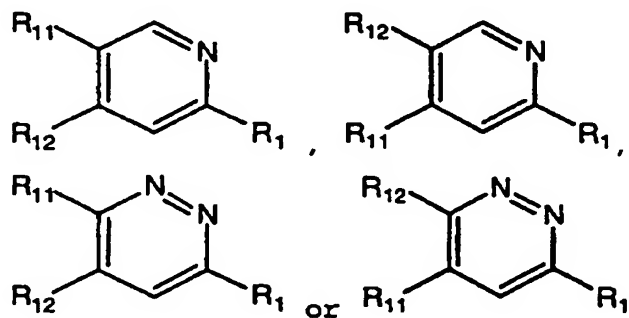
本発明の化合物は一般的に数個の不斉中心を有することが可能であり、典型的にラセミ体混合物の形態で表される。本発明は、ラセミ体混合物、部分的なラセミ混合物並びに分離したエナンチオマー及びジアステレオマーを包含するものである。

【0026】

対象となる化合物は以下が含まれる：

【0027】

【化4】

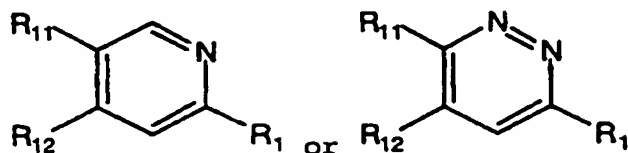


好ましくは

【0028】

【化5】

(83)



であり、

式中、 R_1 、 R_{11} 及び R_{12} は、以下の表に記載される組み合わせの一つである：

【0029】

【表1】

R^{11}	R^{12}	R^1
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3- CF_3 -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-チエニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ンジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ンジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ンジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3- CF_3 -フェニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-ヘ°ンジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル

【0030】

【表2】

3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
3-トリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
3,4-ジクロロフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシニル	2-ヘンシニル-4-モルホリノ
2-チエニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
2-フリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
2-ヘンソチエニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
2-ヘンソフリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘリシニル
フェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
4-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3-トリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
フェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3,4-ジクロロフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
2-チエニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
2-フリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
2-ヘンソチエニル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
2-ヘンソフリル	4-ヒロリシニル	3-ヘンシニル-1-ヒヘラシニル
フェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3-トリル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3,4-ジクロロフェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
3-トリル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
2-チエニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
2-フリル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
2-ヘンソチエニル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ
2-ヘンソフリル	4-ヒロリシニル	2-アミノ-3-フェニル7°ロヒルアミノ

【0031】

【表3】

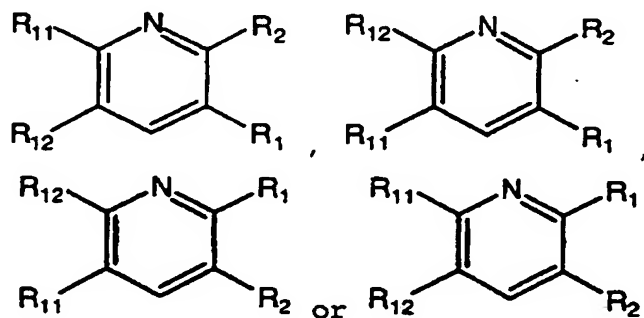
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
2-チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
2-フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ンソ°フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロヒ°ルアミノ

【0032】

対象となる別の化合物はさらに以下を含む：

【0033】

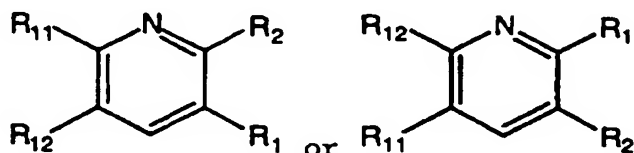
【化6】



好ましくは

【0034】

【化 7】



であり、

式中、 R_2 は水素、メチル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、フェニル基又は4-ピリジル基であり、好ましくは、 R_2 は水素、メチル基又はトリフルオロメチル基であり、 R_1 、 R_{11} 及び R_{12} は以下の表に記載される組み合わせの一つである：

【0035】

【表 4】

R^{11}	R^{12}	R^1
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-チエニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソゾ°チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソゾ°フリル	4-ヒ°リジ°ル	3-フェニル7°ロヒ°ルアミノ
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ロリジ°ニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リミジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-ヘ°ソジ°ル-1-ヒ°ヘ°リジ°ニル

【0036】

【表 5】

3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-ヘンシ [○] ル-4-ホルボリノ
2-チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] リシ [○] ニル
2-フリル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] リシ [○] ニル
2-ヘンソ [○] チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] リシ [○] ニル
2-ヘンソ [○] フリル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] リシ [○] ニル
フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
4-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3-トリル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3,4-ジクロロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
2-チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
2-フリル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
2-ヘンソ [○] チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
2-ヘンソ [○] フリル	4-ヒロリシ [○] ル	3-ヘンシ [○] ル-1-ヒ [○] ヘ [○] ラシ [○] ニル
フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3-トリル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3,4-ジクロロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3-トリル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
2-チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
2-フリル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
2-ヘンソ [○] チエニル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
2-ヘンソ [○] フリル	4-ヒロリシ [○] ル	2-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
フェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ
3,4-ジメチルフェニル	4-ヒロリシ [○] ル	3-アミノ-3-フェニル [○] ロヒ [○] ルアミノ

【0037】

【表 6】

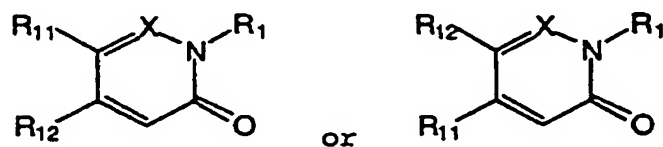
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
2-チエニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
2-フリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソ°チエニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソ°フリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル°ロヒ°ルアミノ
フェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-チエニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
3-フリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソ°チエニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ
2-ヘ°ソ°フリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル°ロヒ°ルアミノ

【0038】

対象となるさら別の化合物は以下を含む：

【0039】

【化8】



式中、Xは、N又はC-Hであり、R₁、R₁₁及びR₁₂は以下の表に記載される組み合わせの一つである：

【0040】

【表7】

R ¹¹	R ¹²	R ¹
7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
3,4-ジ°クロロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
3,4-ジ°メチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-7-エニル7°ロヒ°ル
7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3,4-ジ°クロロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3,4-ジ°メチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
2-チエニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-ヘ°ソソ°フリル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-ヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル7-エニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
2-チエニル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-ヘ°ソソ°フリル	4-ヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
7-エニル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル7-エニル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
2-チエニル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-ヘ°ソソ°フリル	4-(2-アミノヒ°リシ°ル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
7-エニル	4-キノリル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
4-7-フルオロ7-エニル	4-キノリル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリル	4-キノリル	3-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
3-トリフルオロメチル	4-キノリル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル
2-チエニル	4-キノリル	2-アミノ-3-7-エニル7°ロヒ°ル

【0041】

【表8】

3-ヘンソフリル	4-キノリル	2-アミノ-3-フェニル7°ロピル
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リミシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
3-トリル	4-ヒ°リミシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
2-チエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
2-フリル	4-ヒ°リミシ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
2-ヘンソチエニル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
2-ヘンソフリル	4-ヒ°リジ°ル	3-アミノ-3-フェニル 2,2-ジ°メチル7°ロピル
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リミシ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リミシ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3-CF ₃ -フェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
2-チエニル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
2-フリル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
2-ヘンソチエニル	4-ヒ°リミシ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
2-ヘンソフリル	4-ヒ°リジ°ル	2-ヘンジ°ル-4-ヒ°ヘ°リジ°ニル
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
3-トリフルオロメチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	フェニルエチル
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル

【0042】

【表9】

3-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル
3-トリフルオロメチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル
3,4-ジ°クロロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	ヘ°ンジ°ル
3,4-ジ°メチルフェニル	4-ヒ°リミジ°ニル	ヘ°ンジ°ル
フェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
3-トリル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
3-トリフルオロメチルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
2-チエニル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
3-ヘ°ンゾ°フリル	4-ヒ°リジ°ル	2-クロロフェニルメチル
フェニル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
4-フルオロフェニル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
3-トリル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
3-トリフルオロメチルフェニル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
2-チエニル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
3-ヘ°ンゾ°フリル	4-ヒ°リミジ°ル	4-ヒ°リジ°ルメチル
フェニル	4-(2-アミノヒ°リミジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
4-フルオロフェニル	4-(2-アミノヒ°リミジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
3-トリル	4-(2-アミノヒ°リミジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
3-トリフルオロメチルフェニル	4-(2-アミノヒ°リミジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
2-チエニル	4-(2-アミノヒ°リミジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
3-ヘ°ンゾ°チオフェニル	4-ヒ°リジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
2-キノリル	4-ヒ°リジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル
3-イソプロピルフェニル	4-ヒ°リジ°ル	4-ヒ°ロリジ°ニルメチル

【0043】

さらなる好ましい化合物は実施例中に記載されている（実施例を参照）。

【0044】

本明細書で使用されている場合、以下の用語は以下の意味を持つものとする。

【0045】

「a」は、Jと、Wが結合している隣接環の炭素原子との結合の次数を意味する。「a」は単結合か二重結合である。「b」は、Wとそれが結合する隣接環の炭素原子との結合の次数を意味する。「b」は単結合か二重結合である。

【0046】

「アルキル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味し、これは好ましくは1-15個の炭素原子（C

1-C₁₅) を、そしてより好ましくは1-8個の炭素原子 (C₁-C₈) を、そしてさらに好ましくは1-6個の炭素原子 (C₁-C₆) を、そしてさらに好ましくは1-4個の炭素原子 (C₁-C₄) を、そしてさらにそれより好ましくは1-3個の炭素原子 (C₁-C₃) を、最も好ましくは1-2個の炭素原子 (C₁-C₂) を含んでいる。そのような基の例としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ヘキシル基、オクチル基などを挙げることができる。

【0047】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、少なくとも一つの水素基がヒドロキシル基で置換され、好ましくは1-3個の水素基がヒドロキシル基によって、さらに好ましくは1-3個の水素基がヒドロキシル基で置換され、より好ましくは1-2個の水素原子がヒドロキシル基と置換された、最も好ましくは1個の水素原子がヒドロキシル基と置換された、上で定義されたアルキル基を意味する。そのような基の例として、ヒドロキシメチル基、1-及び2-エチルヒドロキシル基、1-, 2-及び3-ヒドロキシプロピル基、1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル基、1, 3-ジヒドロキシブチル基、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロキシ-2-ヘキシル基などを挙げることができる。

【0048】

「アルケニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、1個以上の二重結合を、好ましくは1-2個の二重結合を、そしてより好ましくは1個の二重結合を有し、そして好ましくは2-15個の炭素原子 (C₂-C₁₅) を、より好ましくは2-8個の炭素原子 (C₂-C₈) を、さらに好ましくは2-6個の炭素原子 (C₂-C₆) を、更に好ましくは2-4個の炭素原子 (C₂-C₄) を、そしてさらに好ましくは2-3個の炭素原子 (C₂-C₃) を含む直鎖又は分岐した鎖状炭化水素基を意味する。そのようなアルケニル基の例として、エテニル基、プロペニル基、2-メチルプロペニル基、1, 4-ブタジエニル基などを挙げることができる。

【0049】

「アルコキシ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、Rが上で定義したアルキル基であり、そして「O」が酸素原子である「R-O-」タイプの基を意味する。そのようなアルコキシ基の例として、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げるができる。

【0050】

「アルコキシカルボニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「R-O-」が上で定義したアルコキシ基であり、そして「C(O)」がカルボニル基である「R-O-C(O)-」タイプの基を意味する。

【0051】

「アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「R-O-C(O)-」が上で定義したアルコキシカルボニル基である「R-O-C(O)-NH-」タイプの基を意味し、アミノ基は、アルキル基、アリール基、アリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基などで置換されていてもよい。

【0052】

「アルキルチオ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「R」が上で定義されたアルキル基であり、そして「S」が硫黄原子である「R-S-」タイプの基を意味する。そのようなアルキルチオ基の例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基などを挙げるができる。

【0053】

「アルキルスルフィニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「R」が上で定義されたアルキル基であり、そして「S(O)」がモノ酸素化硫黄原子である「R-S(O)-」タイプの基を意味する。そのようなアルキルスルフィニル基の例として、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、n-ブチル

スルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基などを挙げるができる。

【0054】

「アルキルスルホニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「R」が上で定義されたアルキル基であり、そして「S(O)₂」がジ酸素化硫黄原子である「R-S(O)₂-」タイプの基を意味する。そのようなアルキルスルホニル基の例としてメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基などを挙げるができる。

【0055】

「アリール」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、フェニル基又はビフェニル基を意味する。そのようなアリール基は、任意にベンゾ基又はヘテロシクロが縮合し、任意にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、アミノ基、アジド基、ニトロ基、シアノ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルカノイルアミノ基、アミド基、アミジノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、*N*-アルキルアミジノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アイノアルキル基、アミノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、*N*-アルキルアミド基、*N*, *N*-ジアルキルアミド基、アリールアルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などの基から選択される1個以上の置換基で置換される。アリール基の例として、フェニル基、*o*-トリル基、4-メトキシフェニル基、2-(*tert*-ブトキシ)フェニル基、3-メチル-4-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロフェニルフェニル基、2-クロロフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-アミノ3-アセタミドフェニル基、2-アミノ-3-(アミノメチル)フェニル基、6-メチル-3-アセタミドフェニル基、6-メチル-2-アミノフェニル基、6-メチル-2, 3-ジアミノフェニル基、2-アミノ-3-メチルフェニル基、4, 6-ジメチル-2-アミノフェニル基、4-ヒドロキシフ

フェニル基、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-(2-メトキシフェニル)フェニル基、2-アミノ-1-ナフチル基、2-ナフチル基、3-アミノ-2-ナフチル基、1-メチル-3-アミノ-2-ナフチル基、2,3-ジアミノ-1-ナフチル基、4,8-ジメトキシ-2-ナフチル基などを挙げることができる。

【0056】

「アラルキル」及び「アリアルアルキル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、少なくとも一つの水素原子、好ましくは1~2個の水素原子が、ベンジル基、1-及び2-フェニルエチル基、ジベンジルメチル基、ヒドロキシフェニルメチル基、メチルフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、ジクロロフェニルメチル基、4-メトキシフェニルメチルなど、上で定義されたアリアル基で置換されたアルキル基を意味する。たとえば、フェニルメチル基はフェニル基で置換されたメチレン基、すなわち $\text{Ph}-\text{CH}_2-$ を意味する。それに対して、エチルフェニル基はメチル基で置換されたフェニレン基、すなわち $\text{H}_3-\text{Ph}-$ を意味する。

【0057】

「アラルコキシ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、少なくとも一つの水素原子、好ましくは1~2個の水素原子が、ベンジロキシ基、1-及び2-フェニルエトキシ基、ジベンジルメトキシ基、ヒドロキシフェニルメトキシ基、メチルフェニルメトキシ基、ジクロロフェニルメトキシ基、4-メトキシフェニルメトキシ基など、上で定義されたアリアル基で置換されたアルコキシ基を意味する。

【0058】

「アラルコキシカルボニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「 $\text{R}-\text{O}-$ 」が上で定義されたアリアルアルコキシ基であり、そして「 $-\text{C}(\text{O})-$ 」がカルボニル基である「 $\text{R}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 」タイプの基を意味する。

【0059】

「アルカノイル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され

、「R」が上で定義されたアルキル基であり、そして「 —C(O)— 」がカルボニル基である「 R—C(O)— 」タイプの基を意味する。そのようなアルカノイル基の例として、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ヒドロキシアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、4-メチルバレリル基などを挙げることができる。

【0060】

「アルカノイルアミノ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、「 R—C(O)— 」が上で定義されたアルカノイル基である「 R—C(O)—NH— 」タイプの基を意味する。アミノ基は任意にアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基などを挙げることができる。

【0061】

「アミノカルボニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、アミノ基で置換されたカルボニル基（カルバモイル）基を意味する。アミノ基は、必要であればアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基などでモノまたはジ置換されていてもよい。

【0062】

「アミノスルホニル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、アミノ基で置換されたスルホニル基を意味する。

【0063】

「ベンゾ」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、ベンゼンから誘導される2価の基 $\text{C}_6\text{H}_4=$ を意味する。「ベンゾ基が縮合」して、たとえば、テトラヒドロナフチレンのように、ベンゼンとシクロアルキル基又はアリール基が、2個の炭素原子を共有した環系を形成する。

【0064】

本明細書で使用される「二環式」という用語は、ナフチル基や β -カルボリニル基といった縮合環系とビフェニル基、フェニルピリジル基、ジフェニルピペラ

ジニル基といった置換環系の両者を包含する意図で使用される。

【0065】

「シクロアルキル」という用語は、単独で、又は他の語と組み合わせて使用され、飽和又は部分的に飽和で、好ましくは一つの二重結合を有する単環、二環又は三環式炭素環アルキル基を意味し、好ましくは単環式アルキル基であって、好ましくは5～12個の炭素原子 (C_5-C_{12}) を、より好ましくは5～10個の炭素原子 (C_5-C_{10}) を、そしてさらに好ましくは5～7個の炭素原子 (C_5-C_7) を含む。必要であれば、ベンゾ基又はヘテロ環が縮合し、必要であればアリール基に関する定義に従って置換される。そのようなシクロアルキル基の例として、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ジヒドロキシシクロヘキシル基、エチレンジオキシシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、オクタヒドロナフチル基、テトラヒドロナフチル基、オクタヒドロキノリル基、ジメトキシテトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル基、アザビシクロ [3, 2, 1] オクチル基などを挙げることができる。

【0066】

「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素及び硫黄ヘテロ原子を意味する。

【0067】

「縮合(した)複素環」は、環構成原子が5個～6個のヘテロシクリル基またはヘテロアリール基、およびシクロアルキル基またはアリール基が2個の炭素を共有する環系を形成し、例えば、インドール、イソキノリン、テトラヒドロキノリンおよびメチレンジオキシベンゼンなどである。

【0068】

「ヘテロシクリル」は、飽和または部分的に不飽和(好ましくは、二重結合が1個)の単環または二環(好ましくは、単環)の複素環基であって、少なくとも1個、好ましくは1個～4個、より好ましくは1個～3個、さらにより好ましくは1個～2個の窒素原子または酸素原子または硫黄原子を環構成原子として含有し、そして好ましくは各環の環構成原子が3個～8個であり、より好ましくは各環の環構成原子が5個～8個であり、さらにより好ましくは各環の環構成原子が5個～6個である複素環基を意味する。「ヘテロシクリル」は、環を構成する硫

黄原子のスルホン誘導体およびスルホキシド誘導体、ならびに環を構成する第三級窒素原子のN-オキシド、ならびに炭素環縮合環系（好ましくは、3個～6個の環炭素原子、より好ましくは5個～6個の環炭素原子）およびベンゾ縮合環系を含むものとする。「ヘテロシクリル」基は、任意に、少なくとも1個、好ましくは1個～4個、より好ましくは1個～3個、さらにより好ましくは1個～2個の炭素原子において、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキシ、チオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アミノ、N-アルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノなどによって置換され得るし、かつ／または第二級窒素原子において、ヒドロキシ基、アルキル基、アラルコキシカルボニル基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ヘテロアラルキル基、アリール基またはアラルキル基によって置換され得る。より好ましくは、「ヘテロシクリル」は、単独または組み合わせにおいて、環あたり5個～8個の環構成原子（ただし、1個～3個の環構成原子は酸素または硫黄または窒素のヘテロ原子である）を有する単環または二環の飽和複素環系の基であり、これは、任意に部分的に不飽和であり、あるいはベンゾ縮合で、任意に1個～2個のオキシ基またはチオキシ基で置換されている。そのようなヘテロシクリル基の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、4-ベンジルーピペラジーン-1-イル、ピリミジニル、テトラヒドロフリル、ピラゾリドニル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピロリドニル、テトラヒドロチエニルおよびそのスルホキシド誘導体およびスルホン誘導体、2, 3-ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニルなどが含まれる。

【0069】

「ヘテロアリール」は、少なくとも1個、好ましくは1個～4個、より好ましくは1個～3個、さらにより好ましくは1個～2個の窒素原子または酸素原子または硫黄原子を環構成原子として有する単環または二環（好ましくは、単環）の芳香族複素環基であって、5員環～6員環を形成する好ましくは3個～4個の炭

素原子 ($C_3 \sim C_4$) の任意に飽和した縮合炭素環であり、そしてアリーの定義に関して上記に定義されて通りに任意に置換される各環が好ましくは5個～6個の環構成原子を有する芳香族複素環基を意味する。そのようなヘテロアリー基の例には、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、3-(2-メチル)ピリジル、3-(4-トリフルオロメチル)ピリジル、ピリミジル、5-(4-トリフルオロメチル)ピリジル、ピラジニル、トリアゾリル、インドリル、キノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルなどが含まれる。

【0070】

「「N」-ヘテロアリー」は、少なくとも1個、好ましくは1個～3個、より好ましくは1個～2個、さらにより好ましくは1個の窒素原子を含有し、残りの原子が炭素である芳香族の5員～10員の単環または二環（好ましくは、単環）の芳香族複素環基であって、5員環～6員環を形成する好ましくは3個～4個の炭素原子 ($C_3 \sim C_4$) の任意に飽和した縮合炭素環であり、そしてアリーの定義に関して上記に定義されて通りに任意に置換される各環が好ましくは5個～6個の環構成原子を有する芳香族複素環基を意味する。そのような「N」-ヘテロアリー基の例には、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、4-(2-アミド)ピリジル、3-(4-トリフルオロメチル)ピリジル、ピリミジル、5-(4-トリフルオロメチル)ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、インドリル、キノリニル、イミダゾピリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリルなどが含まれる。

【0071】

「ヘテロアルキル」および「ヘテロアリーアルキル」は、単独または組み合わせにおいて、少なくとも1個の水素原子（好ましくは、1個～2個）が上記のヘテロアリー基によって置換されている上記のアルキル基を意味し、例えば、3-フリルプロピル、2-ピロリルプロピル、クロロキノリニルメチル、2-

チエニルエチル、ピリジルメチル、1-イミダゾリルエチルなどである。

【0072】

「ハロゲン」および「ハロ」は、単独または組み合わせにおいて、フルオロ基、クロロ基、プロモ基またはヨード基を意味する。

【0073】

「ハロアルキル」は、単独または組み合わせにおいて、少なくとも1個の水素原子（好ましくは、1個～3個）がハロゲン基（より好ましくは、フルオロ基またはクロロ基）によって置換されている上記のアルキル基を意味する。そのようなハロアルキル基の例には、1, 1, 1-トリフルオロエチル、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビス（トリフルオロメチル）メチルなどが含まれる。

【0074】

「医薬的に許容可能な塩」は、従来の手段によって調製された当業者によく知られている塩を意味する。「医薬的に許容可能な塩」には、無機酸および有機酸の塩基塩が含まれる。そのような酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸などが含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物がカルボキシ基などの酸性基を含む場合、カルボキシ基に対する適切な医薬的に許容可能なカチオン対は当業者によく知られており、これには、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、アンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンなどが含まれる。「医薬的に許容可能な塩」のさらなる例については、下記およびBerge他のJ. Pharm. Sci. 66、1（1977）を参照のこと。

【0075】

「脱離基」（反応図式においては「L」として示されている）は、一般には、アミンまたはチオールまたはアルコールの求核試薬などの求核試薬によって容易に置換され得る基をいう。そのような脱離基はこの分野ではよく知られている。そのような脱離基の例には、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベ

ンゾトリアゾール、ハライド、トリフラート類、トシラート類などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい脱離基は、任意に本明細書中に示されている。

【0076】

「保護基」は、一般には、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基などの選択された反応基が、求核反応、親電子反応、酸化および還元などの望ましくない反応を受けないようにするために使用されるこの分野でよく知られている基をいう。好ましい保護基は、任意に本明細書中に示されている。アミノ保護基の例には、アラルキル、置換されたアラルキル、シクロアルケニルアルキル、置換されたシクロアルケニルアルキル、アリル、置換されたアリル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シリルなどが含まれるが、これらに限定されない。アラルキルの例には、ベンジル、*o*-メチルベンジル、トリチルおよびベンゾヒドリルが含まれるが、これらに限定されない：これらは、任意に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アシルアミノ、アシルなどによって置換され得るし、ホスホニウム塩およびアンモニウム塩などの塩であり得る。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、インダニル、アントラセニル、9-(9-フェニルフルオレニル)、フェナントレニル、デュレニルなどが含まれる。シクロアルケニルアルキル基または置換されたシクロアルケニルアルキル基は6個～10個の炭素原子を有することが好ましく、その例にはシクロヘキセニルメチルが含まれるが、これに限定されない。適切なアシル基、アルコキシカルボニル基およびアラルコキシカルボニル基には、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*iso*-ブトキシカルボニル、ベンゾイル、置換されたベンゾイル、ブチリル、アセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタロイルなどが含まれる。保護基の混合は同じアミノ基を保護するために使用することができる。例えば、一級アミノ基はアラルキル基およびアラルコキシカルボニル基の両方によって保護することができる。アミノ保護基はまた、保護基が結合した窒素とともに複素環基（例えば、1,2-ビス(メチレン)ベンゼン、フタルイミジル、スクシンイミジル、マレイミジルなど)を形成することができる：この場合、これらの複素環基は、隣接するアリール

環およびシクロアルキル環をさらに含むことができる。さらに、複素環基は、ニトロフタルイミジルなどの一置換体または二置換体または三置換体であり得る。アミノ基はまた、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの付加塩を形成させることによって、酸化などの望ましくない反応から保護することができる。多くのアミノ保護基はまた、カルボキシ基、ヒドロキシ基およびメルカプト基の保護にも適している。例えば、アラルキル基である。tert-ブチルなどのアルキル基もまた、ヒドロキシ基およびメルカプト基の保護に好適な基である。

【0077】

シリル保護基は、任意に1つまたは複数のアルキル基、アリール基およびアラルキル基によって置換されたケイ素原子である。適切なシリル保護基には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、1, 2-ビス（ジメチルシリル）ベンゼン、1, 2-ビス（ジメチルシリル）エタンおよびジフェニルメチルシリルが含まれるが、これらに限定されない。アミノ基のシリル化により、モノシリルアミノ基またはジシリルアミノ基が得られる。アミノアルコール化合物は、シリル化によってN, N, O-トリシリル誘導体に導くことができる。シリルエーテル基からのシリル基の除去は、別の反応工程として、あるいはアルコール基との反応中のそのときに、例えば、金属水酸化物またはフッ化アンモニウムの試薬を用いた処理によって容易に行うことができる。適切なシリル化剤は、例えば、塩化トリメチルシリル、塩化tert-ブチルジメチルシリル、塩化フェニルジメチルシリル、塩化ジフェニルメチルシリル、またはそれらのイミダゾールまたはDMFとの配合生成物である。アミンのシリル化方法およびシリル保護基の除去方法は当業者にはよく知られている。このようなアミン誘導体を対応するアミノ酸またはアミノ酸アミドまたはアミノ酸エステルから調製する方法もまた、アミノ酸/アミノ酸エステル化学またはアミノアルコール化学を含む有機化学の当業者にはよく知られている。

【0078】

保護基は、分子の残りの部分に影響を及ぼさない条件のもとで除去される。こ

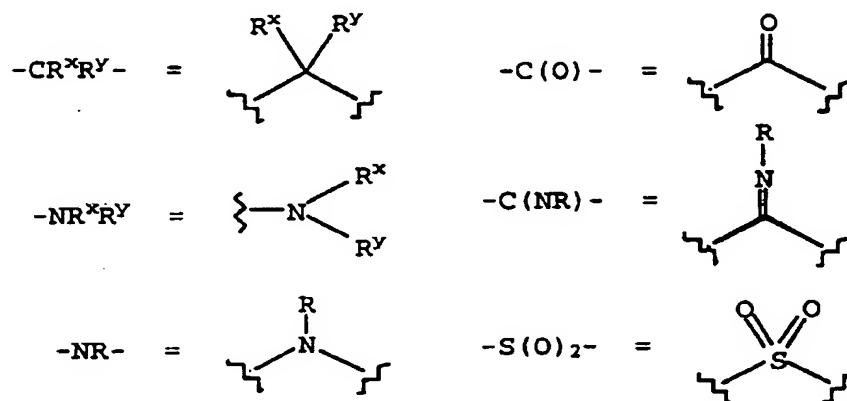
のような方法は、この分野ではよく知られており、酸加水分解および水素化分解などを含む。好ましい方法には、白金担持炭素を適切な溶媒系（アルコールおよび酢酸などの溶媒、またはその混合物）で用いる水素化分解によってベンジルオキシカルボニル基を除去することなどの保護基の除去が含まれる。t-ブトキシカルボニル保護基は、ジオキサンまたは塩化メチレンなどの適切な溶媒系においてHClまたはトリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸を用いて除去することができる。得られるアミノ塩は、遊離アミンを得るために容易に中和することができる。カルボキシ保護基（例えば、メチル、エチル、ベンジル、tert-ブチル、4-メトキシフェニルメチルなど）は、当業者によく知られている加水分解および水素化分解の条件のもとで除去することができる。

【0079】

上記で使用されている記号は下記の意味をする：

【0080】

【化9】



【0081】

本発明の化合物のプロドラッグもまた本発明に包含される。プロドラッグは、プロドラッグの患者への投与後に加水分解および代謝などのインビボでの生理学的作用によって本発明の化合物に化学的に修飾される活性または不活性な化合物である。プロドラッグの作製および使用に関わる適合性および技術は当業者によりよく知られている。エステルを含むプロドラッグの一般的な議論に関しては、

SvenssonおよびTunekのDrug Metabolism Reviews 165 (1988)、およびBundgaardのDesign of Prodrugs (Elsevier, 1985)を参照のこと。マスキング処理されたカルボキシラートアニオンの例には、アルキル（例えば、メチル、エチル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、アラルキル（例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル）およびアルキルカルボニルオキシアルキル（例えば、ピバロイルオキシメチル）などの様々なエステルが含まれる。アミンは、遊離の薬物およびホルムアルデヒドをインビボで遊離させるエラスターゼによって切断されるアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスキング処理される（Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)）。イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性のNH基を含む薬物もまた、N-アシルオキシメチル基でマスキング処理される（Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)）。ヒドロキシ基はエステルおよびエーテルとしてマスキング処理される。欧州特許EP039,051 (SloanおよびLittle, 4/11/81)は、マンニツヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その調製および使用を開示している。

【0082】

本発明による化合物は、1つまたは複数の下記の方法に従って合成することができる。一般的な手順が、特定の立体化学を有していない化合物の調製に関する手順として示されていることに留意しなければならない。しかし、そのような手順は、例えば、ある基の立体化学が(S)または(R)である特定の立体化学の化合物に対して一般に適用可能である。さらに、一方の立体化学（例えば、(R)）を有する化合物は、多くの場合、よく知られている方法を使用して、例えば、反転によって、逆の立体化学（すなわち、(S)）を有する化合物を得るために用いることができる。

【0083】

本発明は、炎症性疾患ならびにIL-1およびTNFが役割を果たしている疾患の処置に有用な置換されたピリジン類またはピリダジン類に関する。本発明に含まれる置換されたピリジン類およびピリダジン類は、下記の反応図式および合

成例の記載に従って調製することができる。

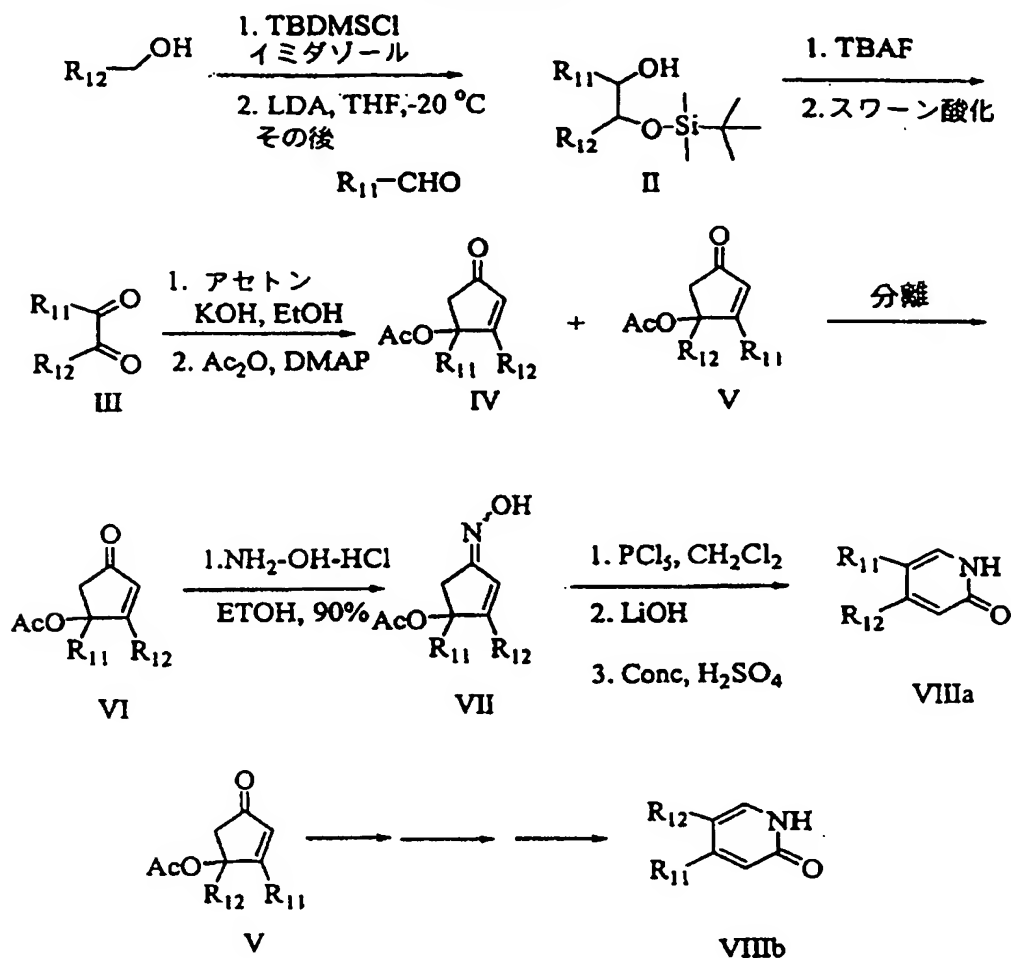
【0084】

式 I のピリジン類（式中、 $X = C-H$ および $J = N$ ）は、反応図式 1～3 に概略される化学を利用して調製することができる。反応図式 1 に示されているように、 R_{12} および R_{11} の置換基が、ジオン III を得るために、アルコール前駆体およびアルデヒド前駆体から好都合に導入される。3, 4-置換のピリドン V III a および V III b は、それぞれ、シクロペンテノン IV および V から、中間体オキシム（V II により示される一方の異性体）でのベックマン転位およびアセタートの脱離によって調製することができる。

【0085】

【化 10】

反応図式 1



【0086】

ピリドンVIIIaおよびVIIIbは、塩基の存在下または非存在下における $25^\circ C \sim 250^\circ C$ の温度での HNR_5R_2 または HOR_2 または HSR_2 との様々な脱離反応において使用することができる中間体2-クロロピリジンを得るために、反応図式2に示されているように $POCl_3$ または SO_2Cl_2 との反応によってさらに修飾することができる。あるいは、炭素に結合する置換基を、パラジウムまたはニッケルによって触媒される、アリールホウ素酸 (boronic acid) またはアルキルホウ素酸、アリールスタンナンまたはアルキルスタンナン、あるいはアリール亜鉛ハライドまたはアルキル亜鉛ハライド

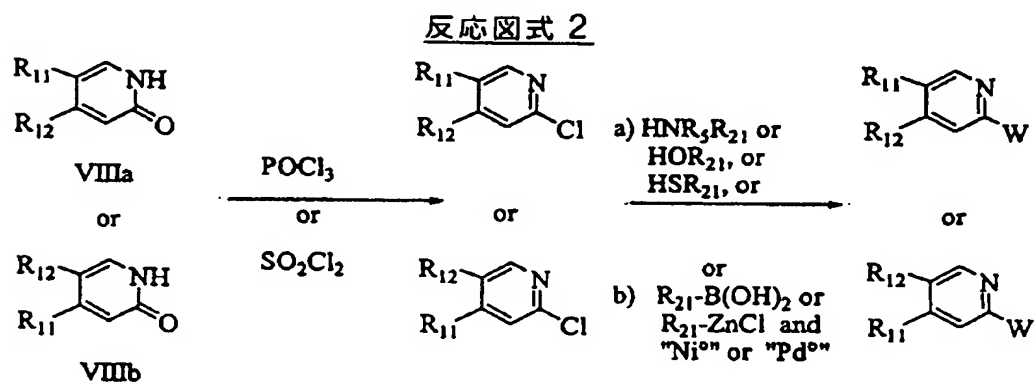
とのクロスカップリング反応を使用して導入し、式 I の化合物を得ることができる。

【0087】

中間体 2-クロロピリジン類は、HOAc 中で HBr と反応することによって、パラジウムまたはニッケルによって触媒されるクロスカップリング反応の反応物としてより好ましい 2-ブロモピリジン類に転化することができる。さらに、ピリドン VII I a および VII I b は、式 I の化合物（ただし、 $X = C-H$ 、 $J = N$ 、および $W = -OR_{21}$ ）を得るために、塩基の存在下または非存在において、ハロゲン化アルキルまたはアルキルメシラートまたはアルキルトシラートなどでアルキル化することができ、あるいはミツノブ条件（ Ph_3P 、ジアルキルアゾジカルボキシラート）のもとでアルコールでアルキル化することができる。

【0088】

【化 11】



【0089】

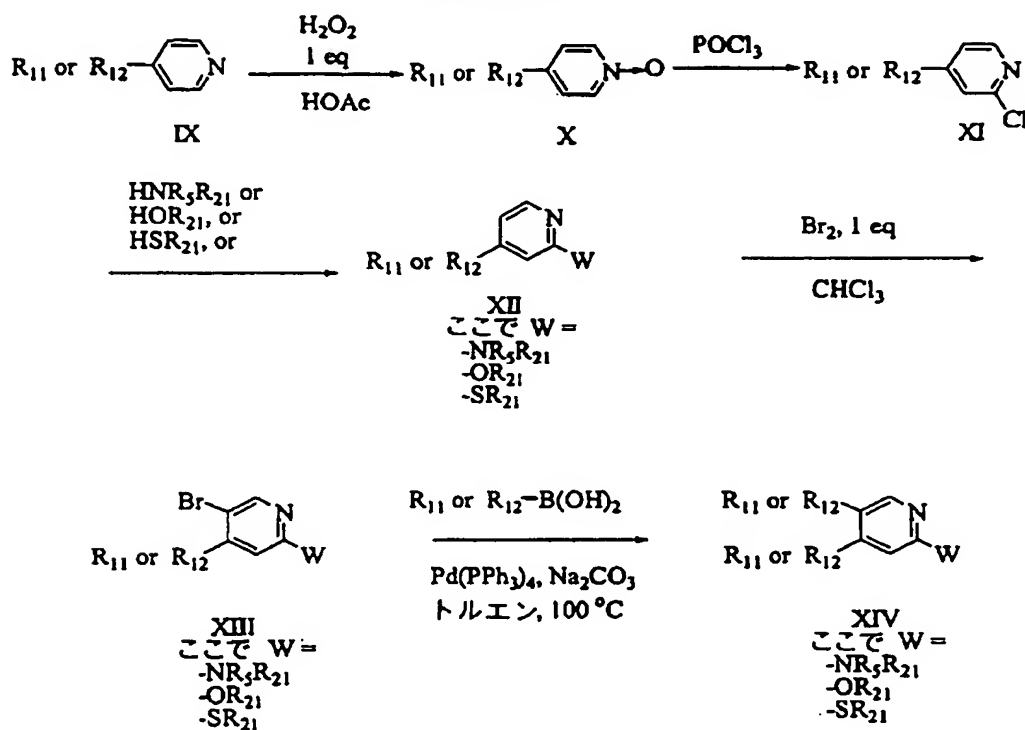
式 I の化合物（ただし、 $X = C-H$ および $J = N$ ）に対する代わりの一般的な経路を反応図式 3 に示す。4-置換ピリジン IX は、XI を得るために、過酸化物または過酸またはオキソン（oxone）などの酸化剤との反応、その後の $POCl_3$ による処理によってその N-オキシド X に転化することができる。XI を塩基の存在下または非存在下において $25^\circ\text{C} \sim 250^\circ\text{C}$ の温度でアミンまたはアルコールまたはスルフィドと処理することによって XII が得られる。引き続

き、X I I は Br_2 などの適切なハロゲン化剤で処理することによってハロゲン化され、X I I I が得られる。R₁₁ 置換基または R₁₂ 置換基の X I I I への導入が、示されているように、アリールホウ素酸またはヘテロアリールホウ素酸または「N」-ヘテロアリールホウ素酸を用いて、あるいは対応するスタンナンまたは対応するハロゲン化亜鉛を非プロトン性溶媒中で適切なパラジウム触媒またはニッケル触媒の存在下で用いて行われ、X I V を得ることができる。

【0090】

【化12】

反応図式 3



【0091】

式 I のピリジン (ただし、X = N および J = C - R₁) は、反応図式 4 ~ 6 の記載に従って調製することができる。反応図式 4 に示されているように、2, 6-二置換ピリジン X V I I は、金属によって触媒される適切なカップリング反応物質とのクロスカップリング反応および適切な求核試薬との置換によって 2, 6

ージブロモピリジンXVから調製することができる。

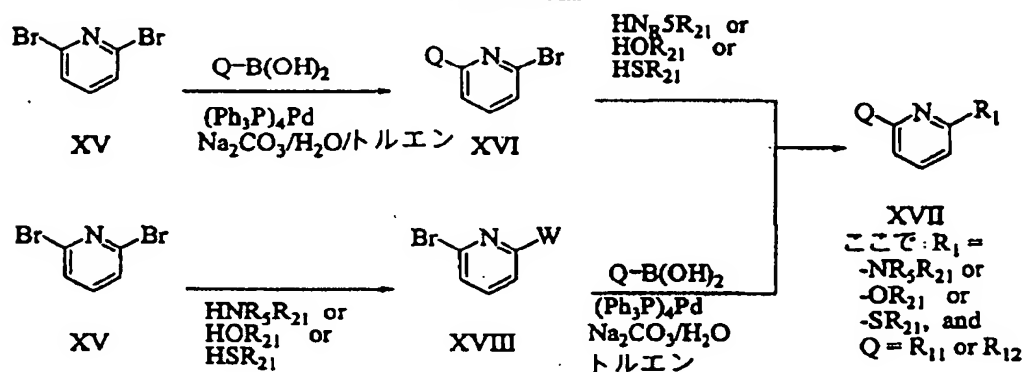
【0092】

中間体XVIIを調製する別の方法を反応図式5に示す。臭化物IXXから得られる銅塩はN-エトキシカルボニルピリジニウム塩化物と反応して中間体のジヒドロピリジンにされ、これはO₂の存在下で酸化され、XXが得られる。脱ベンジル化によって、すなわちこの中間体ピリドンとPOCl₃との反応により2-クロロピリジンXXIが得られ、これは、上記に示されているように、そして反応図式に示されているようにXVIIに転化することができる。

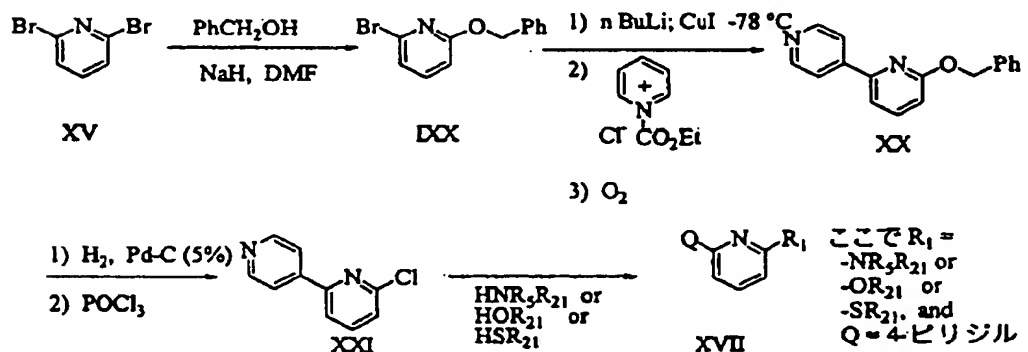
【0093】

【化13】

反応図式 4



反応図式 5

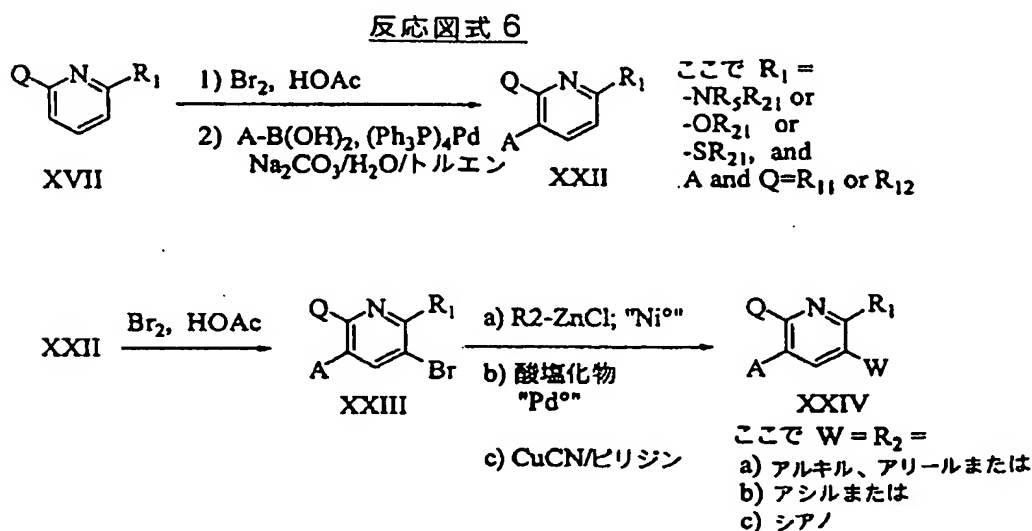


【0094】

式 I の化合物（ただし、 $X=N$ および $J=C-R_1$ ）を得るための 2, 6-二置換ピリジン XVII の処理を反応図式 6 に示す。XVII を臭素化することによって中間体プロモピリジン（図示されず）が得られ、これは、非プロトン性溶媒中において適切なパラジウム触媒またはニッケル触媒の存在下でアリールホウ素酸またはヘテロアリールホウ素酸または「N」-ヘテロアリールホウ素酸あるいは対応する有機スタンナンまたは有機亜鉛ハライドと反応したときに XXII をもたらす。 R_2 置換基 ($W=C-R_1$) の導入は XXII の臭素化によって行うことができ、これにより XXIV の調製に有用な中間体 XXIII が得られる。例えば、a) アリール基またはアルキル基は、Pd または Ni によって触媒される適切なホウ素酸類または有機亜鉛試薬とのクロスカップリングによって導入することができる；b) アシル基は、Pd 触媒の存在下で酸塩化物との反応によって容易に導入される；そして c) シアノ基は、ピリジン中で $CuCN$ の作用によって導入することができる。

【0095】

【化 14】



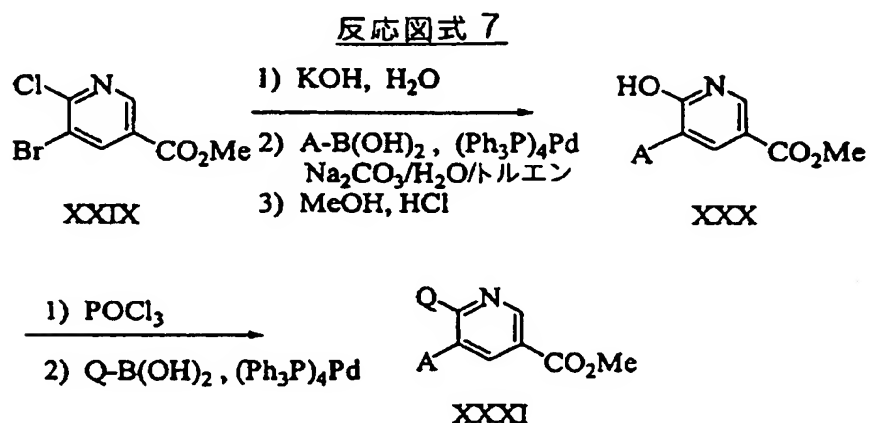
【0096】

式 I のピリジン（ただし、 $X=N$ 、 $J=C-R_2$ 、および $W=R_1$ ）は、反応

図式7および反応図式8の記載に従って調製することができる。2-クロロ-3-ブロモ-5-カルボメトキシピリジンXXIXは、J. Org. Chem. (1984)、49(26)、5237~5247の記載に従って調製することができる。XXIXの加水分解、その後の中間体ピリドンと適切なホウ素酸とのカップリング、引き続くエステル化によってXXXが得られる(反応図式7)。ピリドンの中間体2-クロロピリジンへの転化は、 POCl_3 または SO_2Cl_2 による処理によって行うことができる。Pd触媒またはNi触媒の存在下で適切なホウ素酸試薬または有機スタナン試薬または有機亜鉛試薬で処理することによってXXXIが得られる。

【0097】

【化15】



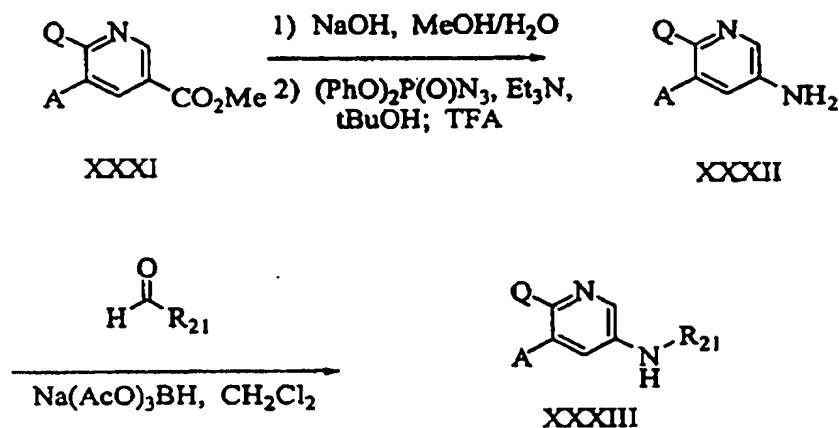
【0098】

反応図式8は、修飾されたクルチウス反応(Ninomiya, K. ら、Tetrahedron (1974)、30(14):2151~2157)によるXXXIのアミンXXXIIへの転化を例示する。式Iの化合物(ただし、 $\text{W}=\text{R}_1=\text{NH}-\text{R}_2$)は、XXXIIが得られる還元的アルキル化によって調製される。

【0099】

【化16】

反応図式 8



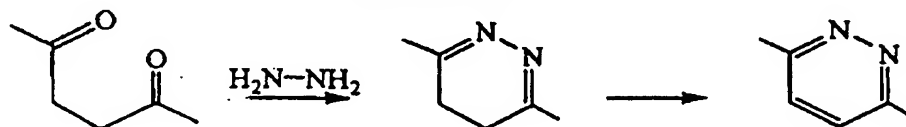
【0100】

ピリダジン類の調製に広く適用可能な方法には、1, 4-ジカルボニル化合物とヒドラジンとの縮合が含まれる（反応図式9）。カルボニル部分が不飽和でない場合には、酸化工程が、芳香族ピリダジンを得るために必要になる。

【0101】

【化17】

反応図式 9



【0102】

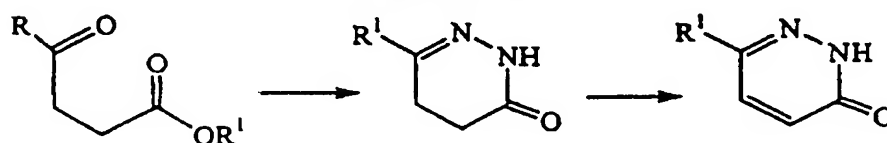
従って、4-ケトカルボン酸または4-ケトカルボン酸エステルはヒドラジンと反応してジヒドロピリダゾンにすることができ、このジヒドロピリダゾンは、臭素化-脱臭化水素化工程によって脱水素することができ、あるいは3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを酸化剤として使用することによって脱水素することができる（反応図式10）（例えば、Th. Curtius, J. Prakt. Chem. 50, 509, 1984; GabrielおよびColeman、

Chem. Ber. 32, 395, 1899; D. LibermannおよびA. Rouaix, Bull. Soc. Chim. Fr. 117, 1959; E. Ravinař, Arch. Pharm. (Weihheim) 324, 344, 1991)。

【0103】

【化18】

反応図式 10



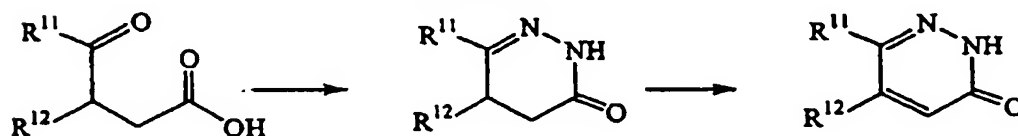
【0104】

この方法により、5, 6-二置換2H-ピリダジン-3-オンの調製が、反応図式11に示されているように、対応する3, 4-二置換4-ケト酪酸または4-ケト酪酸エステルを使用して可能になる (Almstroem, Just. Lieb. Ann. Chem. 400, 137, 1913; E. Ravinař, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 20, 475, 1985; E. Ravinař, Arch. Pharm. (Weihheim) 324, 455, 1991)。

【0105】

【化19】

反応図式 11



【0106】

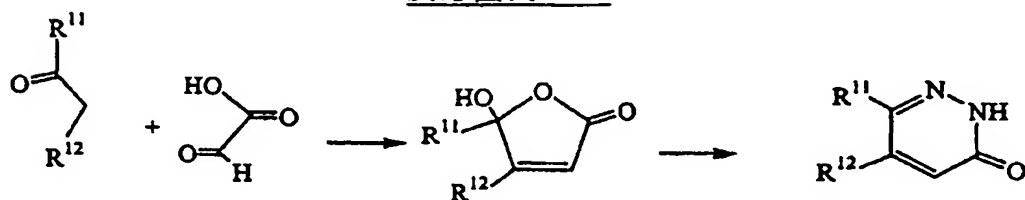
酸化工程を必要としない関連する方法 (反応図式12) において、グリオキシ

ル酸を熱縮合反応でメチレンケトンと反応して、二置換5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノンを得ることができる。次いでこの中間体をヒドラジンと反応することによって、二置換ピリダジノンに直接導くことができる(C. -G. Wermuthら、J. Med. Chem. 30、239、1987)。

【0107】

【化20】

反応図式 12



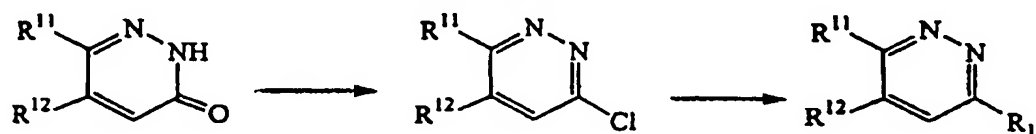
【0108】

2H-ピリダジン-3-オン類は、例えば、オキシ塩化リンと高温で処理することによって3-クロロピリダジン類に転化することができる(反応図式13)(例えば、GabrielおよびColman、Chem. Ber. 32、395、1899; D. LibermannおよびA. Rouaix、Bull. Soc. Chim. Fr. 117、1959; E. Ravinaら、Arch. Pharm. (Weihheim) 324、455、1991; F. Khalifa、Arch. Pharm. (Weihheim) 323、883、1990)。この3-クロロピリダジンは、例えば、一級アミンまたは二級アミンとの求核置換反応に有用な中間体である(例えば、E. Ravinaら、Arch. Pharm. (Weihheim) 324、455、1991)。

【0109】

【化21】

反応図式 13



【0110】

さらに、この3-クロロピリダジンはまた、パラジウムまたはニッケルによって触媒されるアリールホウ素酸またはアリール亜鉛ハライドとのクロスカップリングに供して、3-置換基がアリールまたはヘテロアリールである化合物にすることができる（例えば、A. Turckら、Bull. Soc. Chim. Fr. 130、488、1993）。

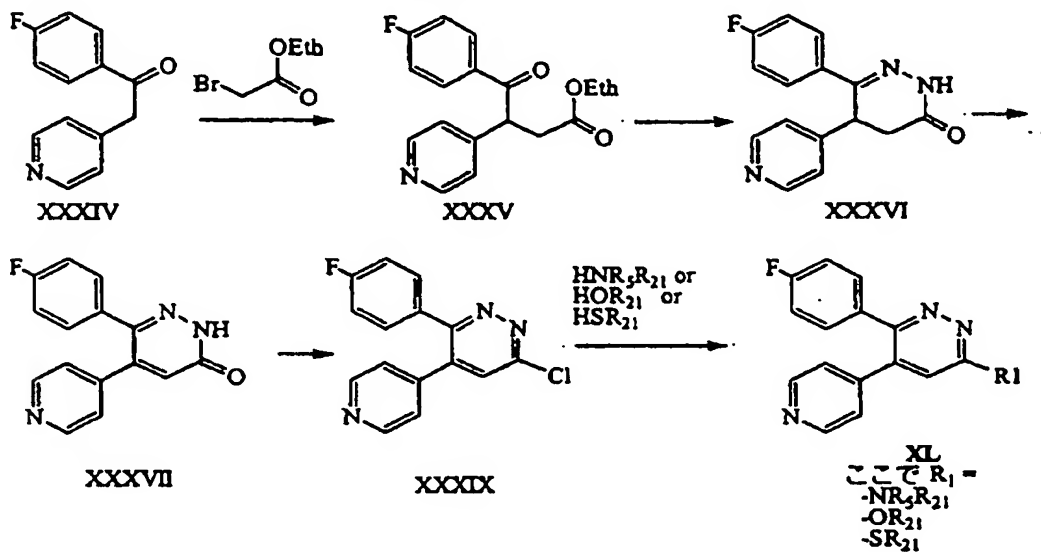
【0111】

6位に置換基を有する3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリダジンXLに導く合成を反応図式14に示す。ケトンXXXIV (P. J. Gilliganら、J. Med. Chem. 35、4344、1992)は、ナトリウムエトキシドの存在下でのブromo酢酸エチルによるアルキル化 (E. Knoevenagel、Chem. Ber. 21、1344、1888)を行ってケトエステルXXXVにすることができる。ヒドラジン-水和物による環化を行ってジヒドロピリダジノンXXXVIを得た後、酢酸中で臭素を使用する臭素化-脱臭化水素化工程によって(2H)-ピリダジン-3-オンXXXVIIに導かれる。

【0112】

【化22】

反應圖式 14



【0 1 1 3】

XXXVIIは、オキシ塩化リンなどの塩素化剤と高温で処理することによってクロロ誘導体XXXIXに転化することができる。XXXIXを塩基の存在下または非存在下において25℃～250℃の温度でアミンまたはアルコールまたはスルフィドと処理することによってXLが得られる。

【0114】

置換されたハロピリジン類は、対応するピリドン類から、オキシ塩化リンまたは五塩化リンを使用して容易に調製することができる。

【0 1 1 5】

式 $\text{NHR}_5\text{R}_2\text{1}$ および式 $\text{NHR}_3\text{1R}_3\text{2}$ のアミンは市販されているか、あるいは当業者によって市販の出発物質から容易に調製することができる。例えば、アミド基、ニトロ基またはシアノ基は、これを水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤の存在下などの還元条件のもとで還元して、対応するアミンにすることができる。アミノ基のアルキル化およびアシル化はこの分野ではよく知られている。キラルおよびアキラルな置換アミンは、キラルなアミノ酸およびアミノ酸アミド（例えば、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリ

ールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルなど) から、下記のようなこの分野でよく知られている方法を使用して調製することができる : H. Brunner、P. Hankofer、U. Holzinger、B. Treitinger および H. Schoenenberger、Eur. J. Med. Chem. 25、35~44、1990 ; M. Freiburger および R. B. Hasbrouck、J. Am. Chem. Soc. 82、696~698、1960 ; Dornow および Fust、Chem. Ber. 87、984、1954 ; M. Kojima および J. Fujita、Bull. Chem. Soc. Jpn. 55、1454~1459、1982 ; W. Wheeler および D. O' Bannon、Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals XXXI、306、1992 ; S. Davies、N. Garrido、O. Ichihara および I. Walters、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1153、1993)。

【0116】

アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、ヘテロシクリルスルホン酸、ヘテロアリールスルホン酸、アルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、ヘテロシクリルメルカプタン、ヘテロアリールメルカプタン、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化ヘテロシクリル、ハロゲン化ヘテロアリールなどは市販されているか、あるいはこの分野でよく知られている標準的な方法を使用して市販の出発物質から容易に調製することができる。

【0117】

チオエーテル誘導体は、適切な溶媒中で、適切な酸化剤でチオエーテル誘導体を酸化することによって対応するスルホンまたはスルホキシドに転化することができる。適切な酸化剤には、例えば、過酸化水素、メタ過ホウ酸ナトリウム、オキシソ (ペルオキシモノ硫酸カリウム)、*m*-クロロペルオキシ安息香酸および過ヨウ素酸などが含まれる (それらの混合物も含まれる)。適切な溶媒には、酢酸 (メタ過ホウ酸ナトリウムの場合)、ならびに他の過酸の場合には THF およびジオキサンなどのエーテル、ならびにアセトニトリルおよび DMF などが含ま

れる（それらの混合物も含まれる）。

【0118】

上記の化学反応は、本発明の化合物の調製に対するその最も広い適用に関して一般的に開示されている。場合により、これらの反応は、開示された範囲に含まれる各化合物に対して記載されているように適用できないことがある。そのようなことが生じる化合物は当業者によって容易に認識される。そのようなすべての場合において、反応は、当業者に知られている従来の修飾によって、例えば、妨害基の適切な保護によって、代わりになり得る従来の試薬に変えることによって、反応条件の日常的な修飾によって、および他の方法によって行うことができ、あるいは本明細書中に開示されている他の反応またはそうでなければ従来の反応を、本発明の対応する化合物の調製に適用することができる。すべての調製方法において、すべての出発物質は知られているか、あるいは既知の出発物質から容易に調製することができる。

【0119】

さらに処理することなく、当業者は、上記の記載を使用して、本発明をその最大限に利用できると考えられる。従って、下記の好ましい具体的な実施形態は、単なる例示として解釈されるべきであり、その部分以外の開示を決して制限するものとして解釈すべきではない。下記の実施例は、例示目的のためにのみ示され、決して本発明を限定することを目的とせず、あるいはそのように解釈すべきではない。当業者は、本発明の精神または範囲を侵害することなく、本明細書に開示される化合物の様々な修飾および変更を行い得ることを理解している。

【0120】

実施例 1

以下のアミン類を中間体として調製し、本発明の範囲内であるとして請求する化合物を得るために使用した。

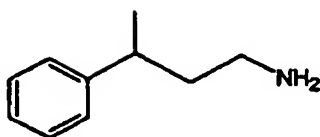
【0121】

実施例 1 A : 3-フェニルブチルアミンの調製手順

【0122】

【化23】

(119)



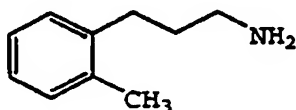
3-フェニルブチルアルデヒド (3 ml、20.18 mmol)、酢酸アンモニウム (15 g、195 mmol)、シアノホウ水素化ナトリウム (900 mg、14.32 mmol)、およびメタノール (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物に濃 HCl を加えることによって pH 2 に酸性化した。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタンと水を加え、その水層に固体の水酸化カリウムを加えて塩基性 (pH 12) にした。抽出 (ジクロロメタン) し、濃縮して油状の表題化合物を得た。ES-MS (m/z): 150.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40~7.17 (m, 5H, Ph)、2.81 (q, 1H, CH)、2.62 (m, 2H, CH₂)、1.76 (dq, 2H, CH₂)、1.29 (d, 3H, CH₃)。

【0123】

実施例 1B: 3-(2-メチルフェニル)プロピルアミンの調製手順

【0124】

【化24】



アルゴン雰囲気下でシアノメチルホスホン酸ジエチル (5.0 ml、30.9 mmol) を、水素化ナトリウム (60%油性懸濁液、1.24 g、31 mmol) とテトラヒドロフラン (50 ml) からなる懸濁液に撹拌しながら加えた。30分後、2-メチルベンズアルデヒド (3.6 ml、31.1 mmol) を加え、1時間撹拌を続けた。水を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出し、その有機溶液を乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にかけて、油状の 3-(2-メチルフェニル)ア

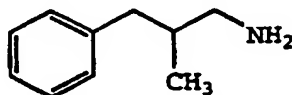
クリロニトリルを得た。この物質 (3.8 g)、10%炭素担持パラジウム (3.8 g)、12 Nの塩酸 (11.8 ml、142 mmol)、およびメタノール (125 ml)の混合物を大気圧の水素で2日間水素化させた。ろ過によって触媒を除去し、溶媒を蒸発させた。得られた物質を、ジクロロメタンと水の間で分配させた。その水層に10 Nの水酸化ナトリウムを加えて塩基性にして、ジクロロメタンで抽出した後、乾燥して濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=85:10:5)で精製して、油状の表題化合物を得た。

【0125】

実施例1C: 2-メチル-3-フェニルプロピルアミンの調製手順

【0126】

【化25】



市販の2-メチル-3-フェニルプロピルアミド (4.32 g、26.5 mmol)、水素化アルミニウムリチウム (1.3 g、34.3 mmol)、およびテトラヒドロフラン (184 ml)の混合物を室温で5時間攪拌した。その反応混合物を硫酸ナトリウム飽和水溶液に注ぎ込み、続いてジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせたものを乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して、油状のアミンを得た。他の調製方法としては: Dornow and Fust, Chem. Ber. 87, 984 (1954)を参照にされたい。

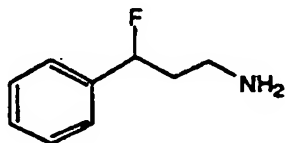
【0127】

実施例1D: 3-フルオロ-3-フェニルプロピルアミンの調製手順

【0128】

【化26】

(121)



段階A. 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニトリル：ホウ水素化ナトリウム (1.4 g, 37.00 mmol) を、ベンゾイルアセトニトリル (10 g, 68.90 mmol) とメタノール (200 ml) からなる溶液に氷浴温度で攪拌しながら数回に分けて加えた。30分後、酢酸を数滴加えて反応を停止した後、濃縮した。得られた混合物をジクロロメタンと水の間で分配させ、その有機抽出物を合わせたものを乾燥 (硫酸マグネシウム) し濃縮して、シロップ状の段階A化合物を得た (参照、Florin, C. ; Chantegrel, J. ; Charlon, C. ; Marsura, A. ; Luu-Duc, C. *Nouvelle voie de synthese des α -fluorophenylacetonitriles*. *Ann. pharmaceutiques fr.* 1985, 43, 595-599)。

【0129】

段階B. 3-フルオロ-3-フェニルプロピオニトリル：3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニトリル (3.5 g, 23.8 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解した溶液を、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (5 g, 31 mmol) をジクロロメタン (23 ml) に溶解した溶液に -78°C において攪拌しながら加えた。1.5時間後、混合物を室温まで上昇させた。水を加えて反応を停止させた後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥して、濃縮した。シリカゲルカラムを用いたフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=5:1) にかけて、3-フルオロ-3-フェニルプロピオニトリルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) : d 7.50~7.29 (m, 5H, Ph)、5.73 (dt, 1H, $J_{\text{H,F}}$ 46.2 Hz, CHF)、3.00および2.96 (dd, t, 各1H, CH_2)。

【0130】

段階C. 3-フルオロ-3-フェニルプロピルアミン：2Nのボラン-硫化ジ

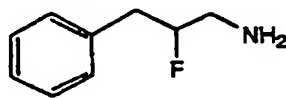
メチル錯体のテトラヒドロフラン溶液 (8.8 ml, 17.6 mmol) を、3-フルオロ-3-フェニルプロピオニトリル (2 g, 13.41 mmol) をテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解した溶液に室温で攪拌しながら滴下した。この混合物を 50°C まで温め、硫化ジメチルを留去し、次に混合物を 2.5 時間還流させた。0°C まで冷却した後、1 N のメタノール性塩化水素 (20 ml) を加え、その混合物を濃縮した。得られた濃縮物にジクロロメタンと水を加え、固体の水酸化カリウムを加えて pH を約 12 にした。抽出 (ジクロロメタン) し、濃縮して、フェニルプロピルアミンと 3-フルオロ-3-フェニルプロピルアミンの混合物としての粗生成物を得た。Iatrobeads (登録商標) のカラムを用いたカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン = 90 : 7 : 3) にかけて、第 1 分画として表題化合物の 3-フルオロ-3-フェニルプロピルアミンを得た。ES-MS (m/z) : 154.0 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.45~7.28 (m, 5H, Ph), 5.60 (ddd, 1H, $J_{H,F}$ 48.2 Hz, CHF), 2.91 (t, 2H, CH₂N), 2.15 および 1.96 (2m, 各 1H, CH₂)。

【0131】

実施例 1 E : 2-フルオロ-3-フェニルプロピルアミンの調製手順

【0132】

【化 27】



段階 A. 1-アジド-2-ヒドロキシー-3-フェニルプロパン : (2, 3-エポキシプロピル) ベンゼン (9.69 g, 72.22 mmol)、アジ化ナトリウム (16.5 g, 253.8 mmol)、塩化アンモニウム (6.3 g, 109.5 mmol)、メタノール (190 ml)、および水 (32 ml) の混合物を 1.5 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンと水の間で分配させた。その有機溶液を乾燥し、濃縮して、段階 A の化合物を得た。MS (m/z) : 178.1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.4

3~7. 15 (m, 5H, Ph)、4. 08 (m, 1H, CH)、3. 41および3. 32 (2dd, 各1H, CH₂)、2. 85および2. 83 (2d, 各1H, CH₂)、1. 98 (bs, OH)。

【0133】

段階B. 1-アジド-2-フルオロ-3-フェニルプロパン: 1-アジド-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン (3. 5g、19. 75mmol) をジクロロメタン (23ml) に溶解した溶液を、-78℃において、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (3. 4ml、25. 74mmol) をジクロロメタン (23ml) に溶解した溶液に攪拌しながら加えた。この混合物を2. 5時間かけて、ゆっくりと室温まで温めた。水を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。濃縮して、シリカゲルカラムによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=8:1から6:1:1) によって精製し、油状の1-アジド-2-フルオロ-3-フェニルプロパンを得た。¹H MMR (CDCl₃): d 7. 46~7. 20 (m, 5H, Ph)、4. 86 (m, 1H, J_H, F48. 2 Hz, CHF)、3. 41 (m, 2H, CH₂)、3. 04 (m, 2H, CH₂)。

【0134】

段階C. 2-フルオロ-3-フェニルプロピルアミン: 1-アジド-2-フルオロ-3-フェニルプロパン (900mg、5. 0mmol)、20%炭素担持パラジウム (未乾燥、50%、500mg)、およびメタノール (40ml) の混合物を、水素バルーンを取り付けた状態で2時間水素化した。触媒をろ過によって除去し、溶媒を蒸発させた。得られた生成物を Iatrobeads (登録商標) のショートカラムで精製して (クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン=90:7:1)、油状の表題化合物を得た。ES-MS (m/z): 153. 9 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃): d 7. 40~7. 22 (m, 5H, Ph)、4. 68 (m, 1H, J_H, F48. 7 Hz, CHF)、3. 11~2. 83 (m, 4H, 2CH₂)。

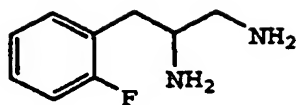
【0135】

実施例1F: 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-プロピルアミンの

調製手順

【0136】

【化28】



段階A. 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル: 5 g (27.3 mmol) の (D, L)-2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)アラニンを、50 ml のメタノール性 HCl 中に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥して黄色油を得た。MS (m/z): 198 ($M+H$)⁺; $C_{10}H_{12}FNO_2$ の計算値 197.2。

【0137】

段階B. 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド: 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルを 50 ml の 30% 水酸化アンモニウムに懸濁させ、室温で18時間攪拌した。混合物をろ過し、冷水で洗浄し、白色固体の 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミドを収集した。MS (m/z): 183.1 ($M+H$)⁺; $C_9H_{11}FN_2O$ の計算値 182.2。

【0138】

段階C. 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-プロピルアミン: 2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミドを、LAH (1.0 g, 26.3 mmol) と 20 ml の THF との混合物を冷却 (5°C) したものに、アルゴン雰囲気下で注意深く加えた。次に反応混合物を10時間加熱還流した。反応混合物を5°Cに冷却し、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ で注意深く処理した。得られた混合物を18時間攪拌し、続いてろ過して固形分を除去した。ろ液を減圧下で濃縮して、コハク色の油状物質を得た。MS (m/z): 169 ($M+H$)⁺; $C_9H_{13}FN_2$ の計算値 168.19。

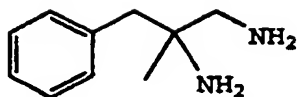
【0139】

実施例1G: 2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピルアミンの調製手

順

【0140】

【化29】



段階A：D, L- α -メチルフェニルアラニンアミド：市販のD, L- α -メチルフェニルアラニンメチルエステル（5.0 g、25.7 mmol）を28%水酸化アンモニウム水溶液（50 ml）に溶解した溶液を、室温で3日間保存した。得られたD, L- α -メチルフェニルアラニンアミドの白色沈殿物をろ取り乾燥した。

【0141】

段階B：2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピルアミン：D, L- α -メチルフェニルアラニンアミド（2.0 g、11.22 mmol）を、沸騰テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウム（1.3 g、34.26 mmol）を用いて24時間かけて還元した。硫酸ナトリウム十水和物を氷浴温度で加えて反応を停止させた。塩をろ過で除去した後、濃縮すると、油状の表題化合物が残った。MS (m/z) : 165.1 ($M+H$)⁺; $C_{10}H_{16}N_2$ の計算値164.2。別の調製方法については、M. Freiburger and R. B. Hasbrouck, J. Am. Chem. Soc. 82, 696-698 (1960)に報告されている。

【0142】

実施例1H：(S)-1, 2-ベンジルエチレンジアミンの調製手順

【0143】

【化30】



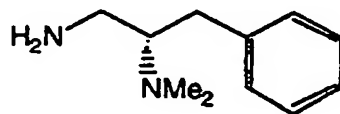
(S) - 1, 2-ベンジルエチレンジアミンを、文献 (H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treittinger and H. Schoenenberger, Eur. J. Med. Chem. 25, 35-44, (1990)) に従って、L-フェニルアラニンアミドを水素化アルミニウムリチウムを使用して還元することによって調製した。(R) - 鏡像異性体を、D-フェニルアラニンアミドより同じ方法によって調製した。

【0144】

実施例 1 I : (S) - 2-N, N-ジメチルアミノ-3-フェニルプロピルアミンの調製手順

【0145】

【化 3 1】



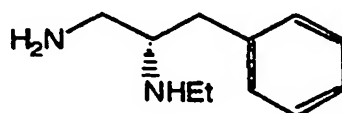
トリアセトキシ水素化ナトリウム (13.0 g、61.3 mmol) を、フェニルアラニンアミド (3.6 g、21.9 mmol) と 37% ホルムアルデヒド溶液 (4.4 ml、58.7 mmol) と 1, 2-ジクロロエタン (77 ml) の混合物に攪拌しながら加えた。2 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加えて反応を停止させた。次に、水酸化カリウムのペレットを加え、ジクロロメタンで抽出し、その有機溶液を乾燥し、蒸発させた。得られた (S) - 2-N, N-ジメチルアミノ-3-フェニルプロピルアミドを、文献 (H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treittinger and H. Schoenenberger, Eur. J. Med. Chem. 25, 35-44, (1990)) に従って水素化アルミニウムリチウムで還元し、表題化合物を得た。

【0146】

実施例 1 J : (S) - 2-N-エチルアミノ-3-フェニルプロピルアミンの調製手順

【0147】

【化32】



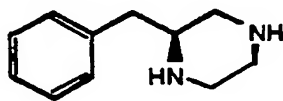
(S) - 2 - N - エチルアミノ - 3 - フェニルプロピルアミン：無水酢酸（1.2 ml、12.7 mmol）を、L - フェニルアラニンアミド（1.0 g、6.10 mmol）とメタノール（25 ml）からなる溶液に攪拌しながら加えた。室温で1.5時間後、蒸発させた後、オイルポンプによる減圧下で乾燥させた。得られたL - N - エチルフェニルアラニンアミド（6.1 mmol）を、テトラヒドロフラン（65 ml）中で水素化アルミニウムリチウム（570 mg、15.0 mmol）を使用し55℃で4時間かけることで還元した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出し、乾燥して、蒸発させた。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン＝90：7：3）にかけることによって、黄色油状の表題のアミンを得た。MS（m/z）：179.1（M+H）⁺；C₁₁H₁₈N₂の計算値178.3。

【0148】

実施例1K：(S) - 2 - ベンジルピペラジンの調製手順

【0149】

【化33】



水素化アルミニウムリチウム（1.6 g、42.16 mmol）を、(S) - 2 - ベンジルピペラジン - 3, 6 - ジオン（3.0 g、14.70 mmol）とテトラヒドロフラン（80 ml）の0℃の混合物に攪拌しながら数回に分けて加えた。氷浴温度で30分後、この混合物を攪拌しながら4時間還流した。水素の

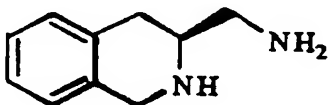
発生が停止するまで硫酸ナトリウム十水和物とメタノールを数回に分けて加え反応を停止させた。これをろ過し、固形分をジクロロメタンで数回洗浄した。ろ液を集めたものを蒸発させると、白色固体が残った。MS (m/z) : 177. 1 ($M+H$)⁺; $C_{11}H_{16}N_2$ の計算値 176. 3。

【0150】

実施例 1 L : (S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル) アミンの調製手順

【0151】

【化34】



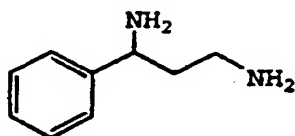
(S)-デカヒドロキノリン-3-カルボキサミドを実施例 1 c で説明した手順に従って還元することで、表題化合物を得た。あるいは、表題化合物は、(S)-デカヒドロキノリン-3-カルボン酸から、実施例 1 f で説明した手順を使用して調製することもできる。

【0152】

実施例 1 M : 1-フェニル-1, 3-プロパンジアミンの調製手順

【0153】

【化35】

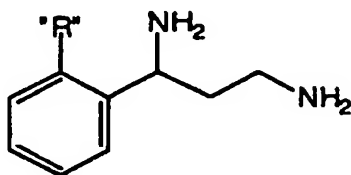


3-フェニル-3-アミノプロピオン酸 (S. G. Cohen and S. Y. Weinstein, J. Am. Chem. Soc. 86, 725-728, 1964) を、文献 (M. Kojima and J. Fujita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 1454-1459 (1982)) に報

告されるような方法で1-フェニル-1, 3-プロパンジアミンに転化させた。

【0154】

【化36】



"R" = F, or Me, or Cl

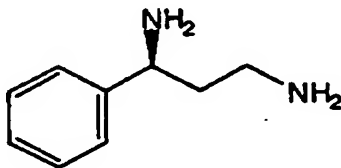
同様に、1-(2-フルオロフェニル)-1, 3-プロパンジアミン、1-(2-メチルフェニル)-1, 3-プロパンジアミン、および1-(2-クロロフェニル)-1, 3-プロパンジアミンを、上記手順と適宜置換された3-フェニル-3-アミノプロピオン酸を使用して調製した。

【0155】

実施例1N: (S)-1-フェニル-1, 3-プロパンジアミンの調製手順

【0156】

【化37】



S-3-N-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニトリルを、文献(W. J. Wheeler and D. D. O' Bannon, J. Label. Compds. Radiopharm. XXXI (4), 305-315, 1992)に従ってD-(-)- α -フェニルグリシノールから調製した。還元(D. Mitchell and T. M. Koenig, Synth. Comm. 25 (8), 1231-1238, 1995)のため、上記ニトリル(1g、4.06mmol)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解した溶液にボラン-硫化メチル錯体(2N、3ml、6mmol)を滴下した。硫化メチルを留去し、得られた溶液を2.5時間還流した。氷冷しながら、メタノール性

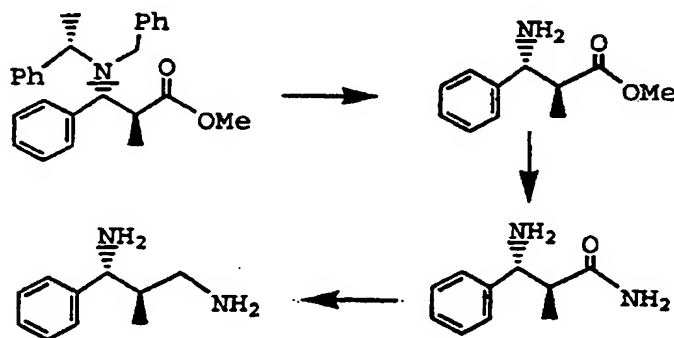
塩化水素 (1 N、3 ml) を加えた後、蒸発させた。残留物をメタノール (10 ml) に投入し、4 N の塩化水素 / ジオキサン (10 ml) を加えた。室温で 1 時間後、蒸発させて、得られた生成物の水性溶液をジクロロメタンで洗浄した。この水性溶液に固体の水酸化カリウムを加えて塩基性にした後、ジクロロメタンによる抽出を繰り返した。ジクロロメタン溶液の乾燥および蒸発の後、油状の粗ジアミンを得た。MS (m/z) : 150. 8 ($M+H$)⁺; $C_9H_{14}N_2$ の計算値 150. 2。鏡像異性体の (R) - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジアミンを L - (+) - α - フェニルグリシノールから同様の手順で調製した。MS (m/z) : 150. 9 ($M+H$)⁺; $C_9H_{14}N_2$ の計算値 150. 2。

【0157】

実施例 10 : (1R, 2R) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジアミンの調製手順

【0158】

【化 38】



段階 A : (2S, 3R, α S) - 3 - (N - ベンジル - N - α - メチルベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸メチルを、2R, 3S, α R - 鏡像異性体に関する (S) . G. Davies and I. A. S. Walters, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1129 - 1139 (1994) の報告と同様の方法で調製した。

【0159】

段階 B : (2S, 3R) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン

酸メチル：(2S, 3R, α S) - 3 - (N-ベンジル-N- α -メチルベンジルアミノ) - 2-メチル-3-フェニルプロピオン酸メチル (13.0 g, 33.55 mmol)、10%炭素担持パラジウム (13.0 g)、および氷酢酸 (260 ml) の混合物を、水素バルーンを取り付けた状態で24時間水素化した。ろ過により触媒を除去した後、蒸発させて、トルエンと共蒸留して、白色固体の表題化合物を得た。MS (m/z) : 194.2 ($M+H$)⁺; C₁₁H₁₅NO₂の計算値193.3。

【0160】

段階C：(2S, 3R) - 3-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピオンアミド：

(2S, 3R) - 3-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピオン酸メチル (6.3 g, 33 mmol)、2Nのメタノール性アンモニア (20 ml)、および水酸化アンモニウム (28~30%、40 ml) からなる溶液を室温で攪拌した。4日後、濃縮して、シリカゲルショートカラムを用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール-濃水酸化アンモニウム=93:7:0.7; 90:10:0.8) にかけて、白色固体の表題アミドを得た。MS (m/z) : 179.2 ($M+H$)⁺; C₁₀H₁₄N₂Oの計算値178.2。

【0161】

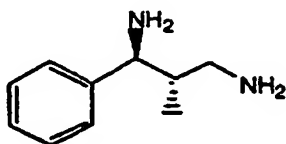
段階D：(1R, 2R) - 2-メチル-1-フェニル-1, 3-プロパンジアミン：(2S, 3R) - 3-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピオンアミド (2.6 g, 14.59 mmol) をテトラヒドロフラン (54 ml) に溶解した氷浴温度の溶液を攪拌しながら、水素化アルミニウムリチウム (2.3 g, 60.60 mmol) を数回に分けて加えた。45分後、混合物を16時間加熱還流した。氷浴で冷却しながら、水素が発生しなくなるまで硫酸ナトリウム十水和物とメタノールを数回加えて反応を停止させた。固形分をろ過により除去し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を合わせたものを蒸発させて表題化合物を得た。MS (m/z) : 165.2 ($M+H$)⁺; C₁₀H₁₆N₂の計算値164.3。

【0162】

実施例 1 P : (1 S, 2 S) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジアミンの調製手順

【0163】

【化39】



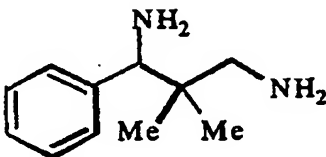
表題化合物を、その鏡像異性体である (1 R, 2 R) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1, 3 - プロパンジアミンの (2 R, 3 S, α R) - 3 - (N - ベンジル - N - α - メチルベンジルアミノ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸メチルからの合成例 (Davies ら, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1153-1155, 1993) に記載される手順によって調製した。表題化合物は結晶性油として得た。MS (m/z) : 165. 3 ($M+H$)⁺; C₁₀H₁₆N₂ の計算値 164. 3。

【0164】

実施例 1 Q : 3 - フェニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミンの調製手順

【0165】

【化40】



W. Ten Hoeve and H. Wynberg, Synth. Commun. 24 (15), 2215-2221, 1994 に記載される手順に従って表題化合物を調製した。MS (m/z) : 179. 1 ($M+H$)⁺; C₁₁H₁₈N₂ の計算値 168. 1。

【0166】

実施例 1 R : 3-フェニル-2, 2-ジメチル-1-アミノプロパンの調製手順

【0167】

【化41】



段階 A : 2, 2-ジメチル-3-フェニル-1-アジドプロパン : 2, 2-ジメチル-3-フェニル-1-プロパノール (8.2 g、50 mmol)、トリフェニルホスフィン (26.2 g、100 mmol)、 $Zn(N_3)_2 \cdot 2$ ピリジン (11.5 g、37.5 mmol)、およびトルエン (250 ml) からなる混合物に、攪拌しながらアゾジカルボン酸ジイソプロピル (19.7 ml、1.00 mmol) を滴下した [参照: *Synthesis*, (1990)、131 ページ]。2.5 時間後、セライト (25 g) を加え、混合物をろ過して、油状になるまで濃縮した。精製 (SiO_2 、40% EtOAc/ヘキサン) して、油状の段階 A 生成物を得た。

【0168】

段階 B : 2, 2-ジメチル-3-フェニル-1-アミノプロパン : 2, 2-ジメチル-3-フェニル-1-アジドプロパン (3 g)、10% Pd-C、メタノール (60 ml)、およびテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物を、1 気圧の水素雰囲気下で室温において 18 時間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、油状の表題化合物を得た。MS (m/z) : 164.1 ($M+H$)⁺; $C_{11}H_{17}N$ の計算値 163.1。

【0169】

実施例 1 S : 1-(アミノメチル)-2-ベンジルシクロペンタンの調製手順

【0170】

【化42】

(134)



段階A：1-ベンジル-1-シクロプロパンカルボニトリル：リチウムジイソプロピルアミド（40mmol）とTHF（100ml）からなる新たに調製した混合物に、 -78°C において攪拌しながらシアン化シクロプロピル（3.0ml、40mmol）と20mlのTHFからなる溶液を滴下した。30分後、臭化ベンジル（7.8ml、60mmol）をTHF（20ml）に溶解した溶液を滴下した。得られた混合物を数時間かけてゆっくりと温め、室温で48時間攪拌した。反応を停止させ（250mlの飽和 NH_4Cl ）、エーテルで抽出し（ $3 \times 100\text{ml}$ ）、その有機抽出物を合わせたものを乾燥し（ MgSO_4 ）、ろ過し、濃縮して黄色油状物質を得た。

【0171】

段階B：1-(アミノメチル)-2-ベンジルシクロペンタン：1-ベンジル-1-シクロプロパンカルボニトリル（9.16g、58mmol）、10%Pd-C（1.5g）、MeOH（200ml）、THF（50ml）、および濃HCl（6ml）からなる溶液を、水素雰囲気（50psi）下で15時間振盪した。この混合物を濃縮し、水（300ml）を加え、2NのNaOHを加えて塩基性（pH10~11）にした。混合物をEtOAc（ $2 \times 100\text{ml}$ ）で抽出し、その有機層を合わせたものを乾燥し（ MgSO_4 ）、ろ過し、濃縮して表題化合物を得た。

【0172】

実施例2：

6-ブロモ-[2,4']ピピリジンの調製手順

段階A：ピリジン-4-ホウ素酸：塩酸4-ブロモピリジン（19.46g、0.1mol）を、2Mの Na_2CO_3 水溶液60mlで中和し、エーテル（200ml）で抽出した。乾燥した（ MgSO_4 ）有機層を濃縮すると4-ブロモピリジンが得られ、t-ブチルリチウム（88ml、1.7Mヘキサン溶液）と

エーテル (150 ml) からなる冷却した (-78°C) 溶液に、この得られた4-ブロモピリジン (22 ml, 0.2 mol) を滴下した。滴下完了から30分後、ホウ酸トリイソプロピル (22 ml, 0.2 mol) を滴下した。反応混合物を室温まで温め、50%メタノール水溶液 (40 ml) を加えて反応を停止させ、続いて水 (100 ml) を加えた。濃HClを混合物に加えて酸性化 (pH 5.5~6.0) し、白色沈殿物を得、これを濾過により集め、すすぎ (H_2O)、乾燥してピリジン-4-ホウ素酸を得た。

【0173】

段階B: 6-ブロモ-[2, 4']-ビピリジン: 2, 6-ジブロモピリジン (1.6 g, 6.7 mmol)、ピリジン-4-ホウ素酸 (317 mg, 2.6 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (160 mg)、2Mの Na_2CO_3 水溶液 (8 ml)、およびトルエン (8 ml) からなる溶液に、室温で20分間泡が発生するように乾燥 N_2 を送り込んだ。次のこの反応混合物を10時間加熱還流した。室温まで冷却した後、 CH_2Cl_2 (100 ml) を加え、その混合物をブラインで洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。これを精製 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH : 100/11/8) して、6-ブロモ-[2, 4']-ビピリジンを得た。MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{Br}$ (M^+): 235、実測値: 234.9。

【0174】

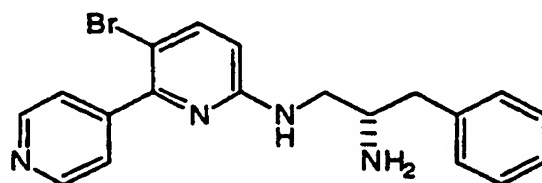
実施例3

6-アルキルアミノ-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジン類の一般的調製手順

実施例3A: 6-((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジンの調製

【0175】

【化43】



段階A：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-2-(4-ピリジル)ピリジンの調製：6-ブロモ-[2, 4']ピピリジン (2.35 g、10 mmol) と (S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミン (3 g、20 mmol) の純粋な混合物を、190℃で4時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、精製 (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 100/11/8) して、段階1の化合物を得た (この反応で、求核試薬がアルキルジアミンの場合、障害のより小さいアミン官能基が臭化物と置換した主生成物が得られる)。MS (m/z) : 計算値 C₁₉H₂₀N₄ (M⁺) : 304、実測値 (M+H)⁺ : 305. 2。

【0176】

段階B：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジンの調製：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-2-(4-ピリジル)ピリジン (3.04 g、10 mmol) と HOAc (20 ml) からなる溶液に、攪拌しながら室温で臭素 (1.6 g、10 mmol) と HOAc (10 ml) の混合物を3回に分けて加えた。1時間後、混合物を濃縮し、精製 (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 100/11/8) して、6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジンを得た。MS (m/z) : 計算値 C₁₉H₁₉N₄Br (M⁺) : 383、実測値 : 383. 1 および 385. 1。

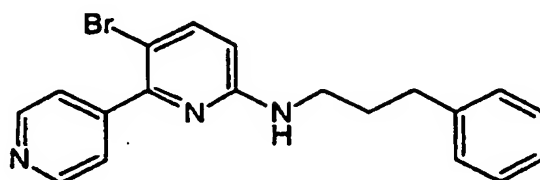
【0177】

次の化合物 (3-ブロモピリジンの誘導体) は、実施例3Aに示されている手順に従い、段階Aにおける適切なアミンを用い、ついで段階Bのような臭素化を行なって調製することができる。

【0178】

実施例3B：6-(3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジン

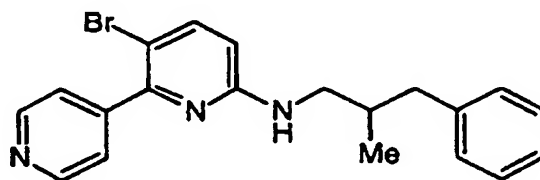
【化44】



【0179】

実施例3C：6-((R, S)-2-メチル-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジン

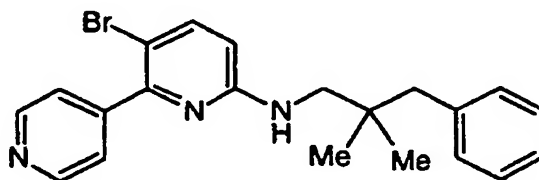
【化45】



【0180】

実施例3D：6-(2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブロモ-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化46】

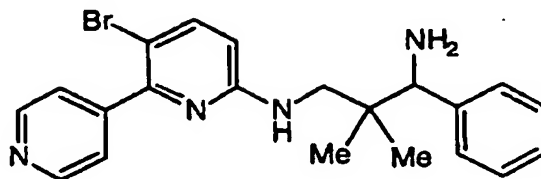


【0181】

実施例3E：6-((R, S)-3-アミノ-2, 2-ジメチル-3-フェニ

ルプロピルアミノ) - 3-ブromo-2-(4-ピリジル) ピリジン

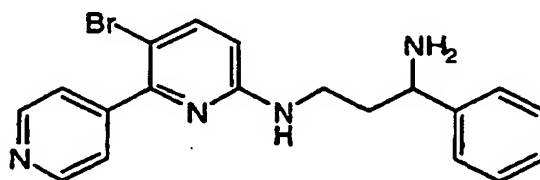
【化47】



【0182】

実施例3F: 6-((R,S)-3-amino-3-phenylpropylamino)-3-bromo-2-(4-pyridyl)pyridine

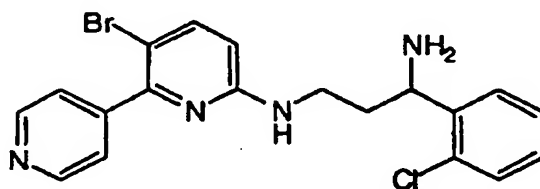
【化48】



【0183】

実施例3G: 6-((R,S)-3-amino-3-(2-chlorophenyl)propylamino)-3-bromo-2-(4-pyridyl)pyridine

【化49】

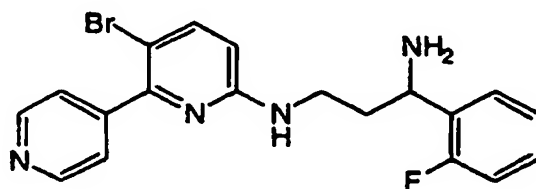


【0184】

実施例3H: 6-((R,S)-3-amino-3-(2-fluorophenyl)propylamino)-3-bromo-2-(4-pyridyl)pyridine

【化50】

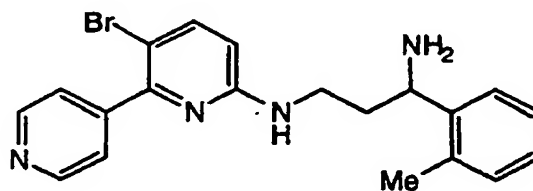
(139)



【0185】

実施例3I：6-((R, S)-3-アミノ-3-(2-メチルフェニル)プロピルアミノ)-3-ブromo-2-(4-ピリジル)ピリジン

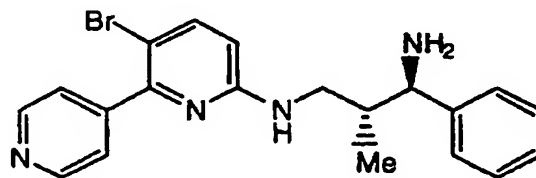
【化51】



【0186】

実施例3J：6-((S)-2-メチル-(R)-3-アミノ-3-(フェニル)プロピルアミノ)-3-ブromo-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化52】

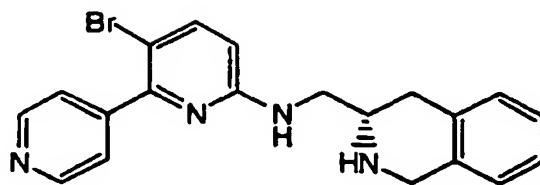


【0187】

実施例3K：6-((1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル)-3-メチルアミノ)-3-ブromo-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化53】

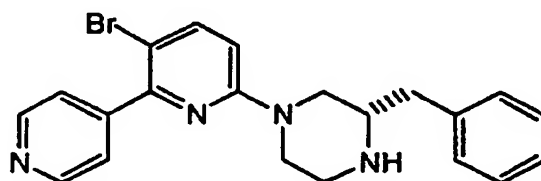
(140)



【0188】

実施例 3 L : 6 - (N - (3 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ブロモ
- 2 - (4 - ピリジル) ピリジン

【化 5 4】



【0189】

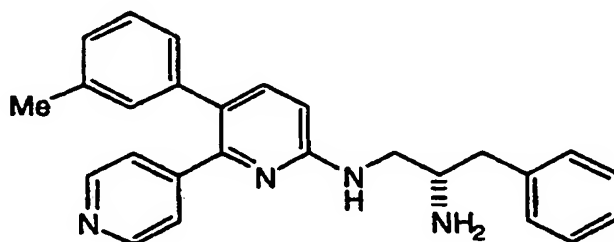
実施例 4

6 - アルキルアミノ - 3 - アリール - 2 - (4 - ピリジル) ピリジンの一般的
調製手順

実施例 4 A : 6 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピルアミノ) - 3
- (3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - ピリジル) ピリジン

【0190】

【化 5 5】



室温における水性 2 M Na_2CO_3 (5 0 m L) 及びトルエン (5 0 m L)

中の6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-ブromo-2-(4-ピリジル)ピリジン(4.2グラム、10.9mmole)、3-メチルベンゼンホウ酸(boronic acid)(1.8グラム、13mmole)の攪拌脱ガス混合物に、Pd(PPh₃)₄(400mg、0.35mmole)を添加した。この混合物を加熱して12時間還流させ、室温まで冷却し、トルエンで抽出した。合わされた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、精製(SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH:100/11/8)すると、表題化合物が生じた。MS(m/z):計算値C₂₆H₂₆N₄(M⁺):394、実測値(M+H)⁺:395.1。

【0191】

次の化合物を、実施例4Aに示されている手順に従い、適切なホウ酸を用い、3-ブromoピリジン誘導体(これの調製方法は実施例3に記載されている)を用いて調製した。

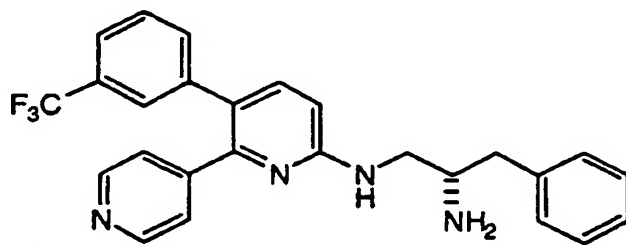
【0192】

実施例4B:6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS(m/z):計算値C₂₆H₂₃N₄F₃(M⁺):448、実測値(M+H)⁺:449.3。

【0193】

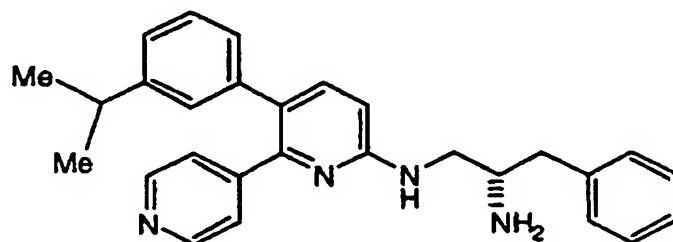
【化56】



【0194】

実施例4C:6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化59】



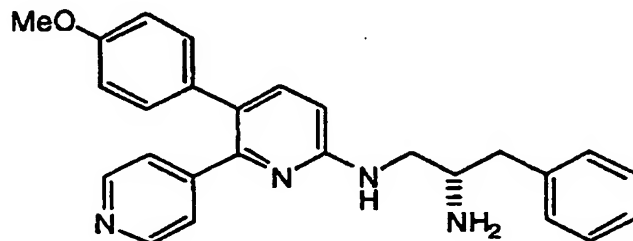
【0200】

実施例4F：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{26}ON_4$ (M^+) : 410、実測値 ($M+H$)⁺ : 411. 3。

【0201】

【化60】



【0202】

実施例4G：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{25}H_{22}N_4FCI$ (M^+) : 432、実測値 ($M+H$)⁺ : 433. 3。

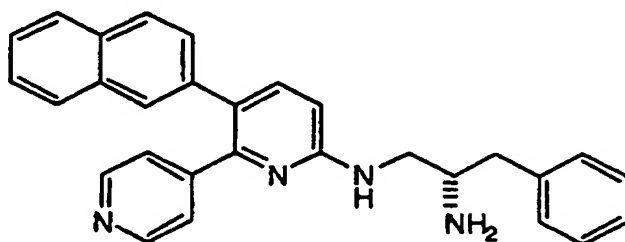
【0203】

【化61】

MS (m/z) : 計算値 $C_{29}H_{26}N_4$ (M^+) : 431、実測値 ($M+H$)
) + : 431. 5。

【0195】

【化57】



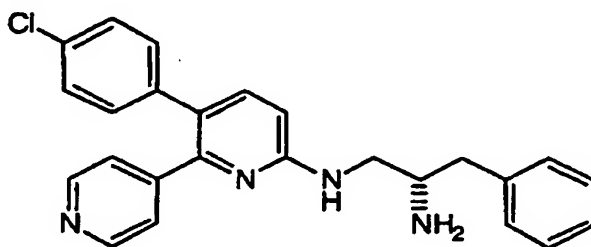
【0196】

実施例4D : 6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-
 -(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{25}H_{23}N_4Cl$ (M^+) : 414、実測値 (M
 +H) + : 415. 4。

【0197】

【化58】



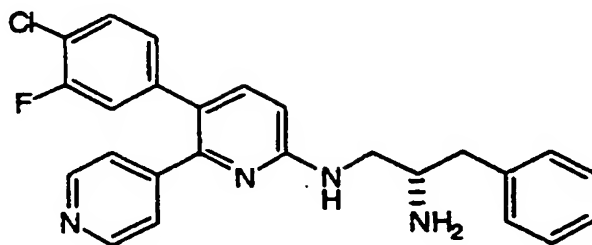
【0198】

実施例4E : 6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-
 -(3-イソプロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{28}H_{30}N_4$ (M^+) : 422、実測値 ($M+H$)
) + : 423. 2。

【0199】

(144)



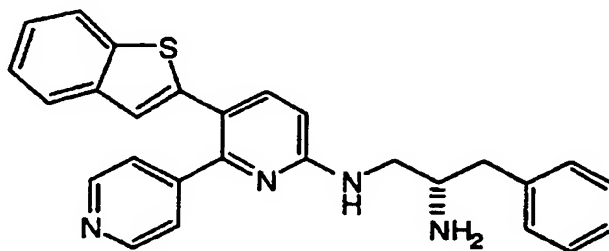
【0204】

実施例4H：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(2-ベンゾチオフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{27}H_{24}N_4S$ (M^+) : 436、実測値 ($M+H$)⁺ : 437.5。

【0205】

【化62】



【0206】

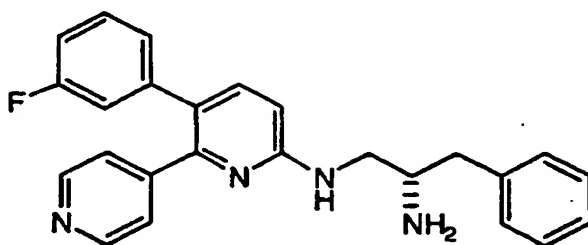
次の化合物を、実施例4Aに示されている手順に従い、適切なホウ酸を用い、3-ブロモピリジン誘導体（この調製方法は実施例3に記載されている）を用いて調製することができる。

【0207】

実施例4I：6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化63】

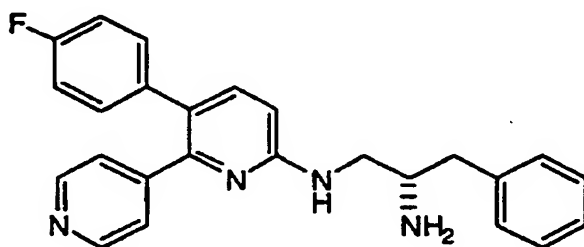
(145)



【0208】

実施例 4 j : 6-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

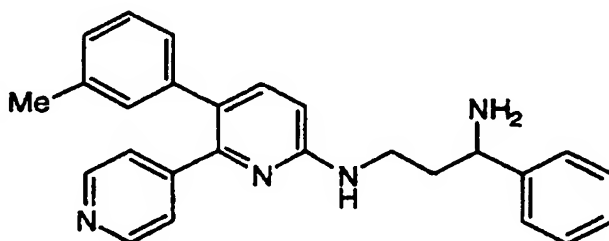
【化64】



【0209】

実施例 4 k : 6-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

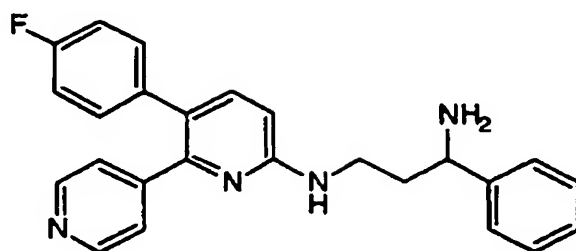
【化65】



【0210】

実施例 4 l : 6-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

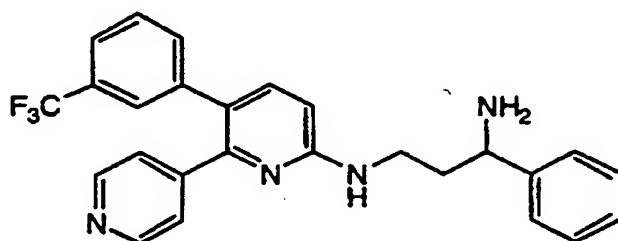
【化66】



【0211】

実施例4m: 6-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

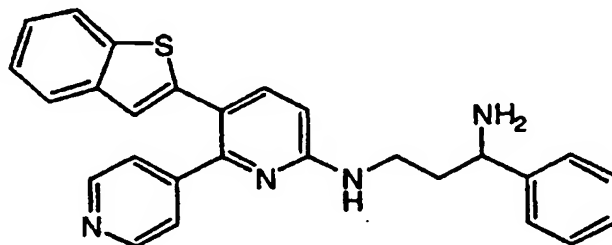
【化67】



【0212】

実施例4n: 6-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(2-ベンゾチオフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化68】



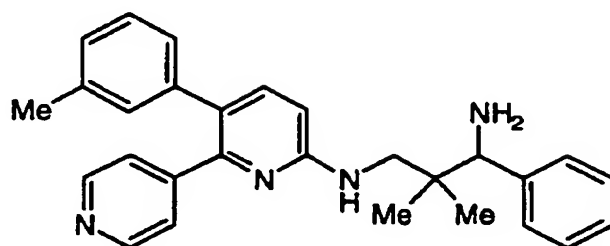
【0213】

実施例4o: 6-(3-アミノ-2,2-ジメチル-3-フェニルプロピルア

(147)

ミノ) - (3-メチルフェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

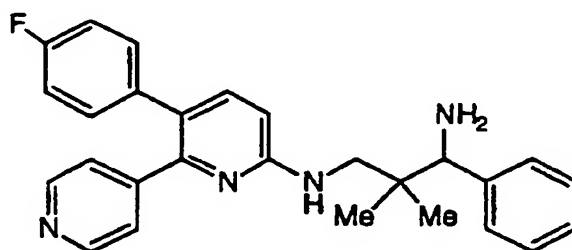
【化69】



【0214】

実施例 4 p : 6 - (3-アミノ-2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピルア
ミノ) - (4-フルオロフェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

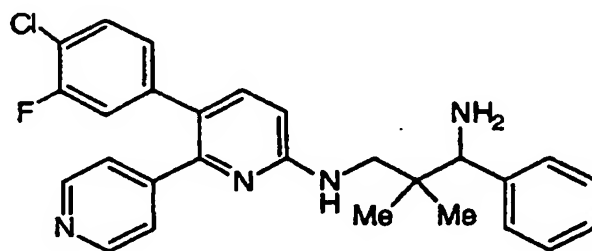
【化70】



【0215】

実施例 4 q : 6 - (3-アミノ-2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピルア
ミノ) - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジ
ン

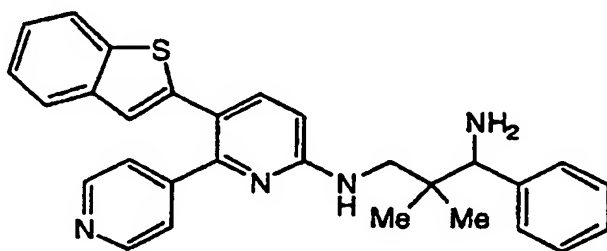
【化71】



【0216】

実施例 4 r : 6-(3-アミノ-2,2-ジメチル-3-フェニルプロピルアミノ)-(2-ベンゾチオフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

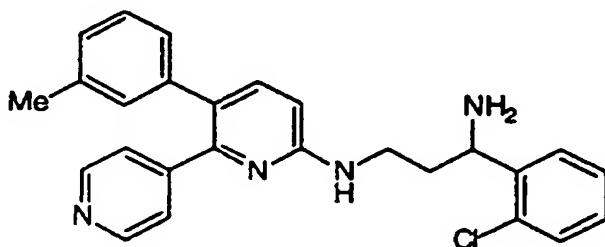
【化72】



【0217】

実施例 4 s : 6-(3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピルアミノ)-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化73】

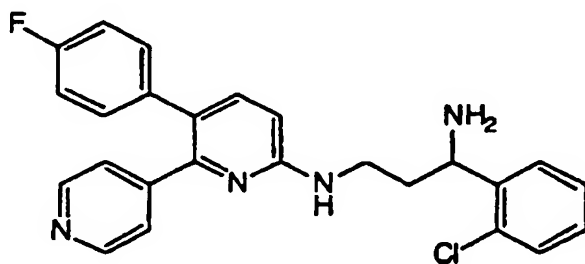


【0218】

実施例 4 t : 6-(3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピルアミノ)-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化74】

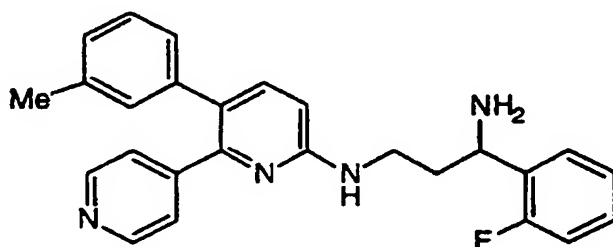
(149)



【0219】

実施例 4 u : 6-(3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

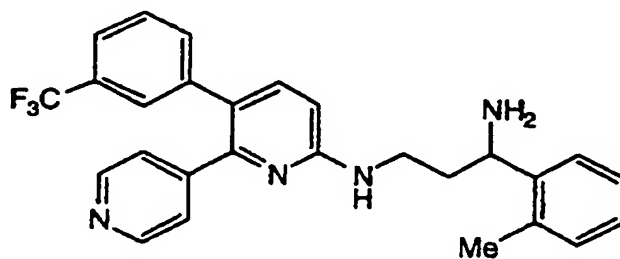
【化75】



【0220】

実施例 4 v : 6-(3-アミノ-3-(2-メチルフェニル)プロピルアミノ)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジン

【化76】

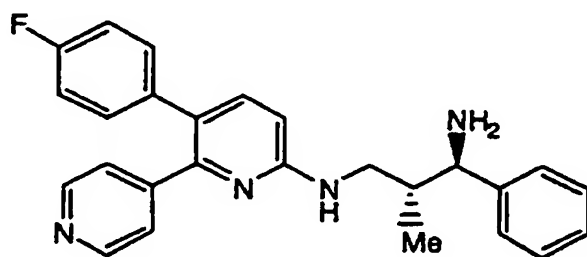


【0221】

実施例 4 w : 6-((S)-2-メチル-(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-(4-フルオロメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)

) ピリジン

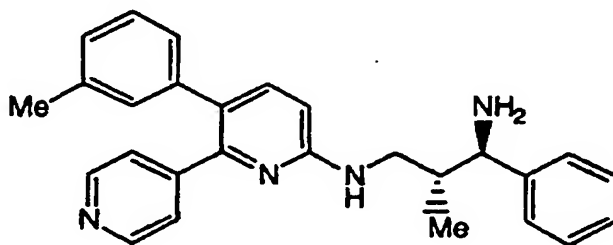
【化 77】



【0222】

実施例 4 x : 6-((S)-2-メチル-(R)-3-アミノ-3-フェニル
プロピルアミノ)-3-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)ピリジ
ン

【化 78】

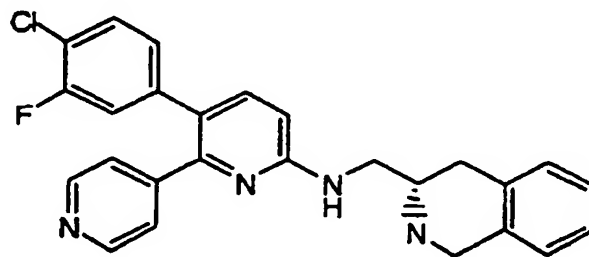


【0223】

実施例 4 y : 6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル-3-メチ
ルアミノ)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル
)ピリジン

【化 79】

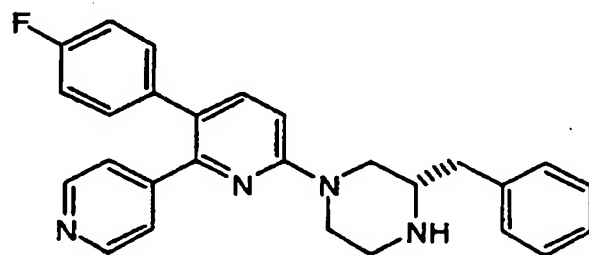
(151)



【0224】

実施例 4 z : 6 - (N - (3 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ピリジル) ピリジン

【化 8 0】



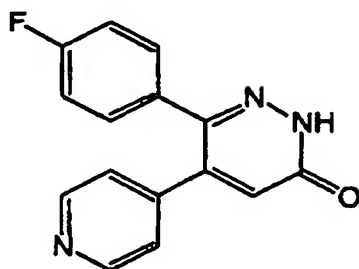
【0225】

実施例 5

6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの調製手順

【0226】

【化 8 1】



段階 A : エチル 3 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (4 - ピリジル) - プ

ロピオネート：ナトリウム（400mg、17.40mmole）を、室温におけるエタノール（50ml）中の1-（4-フルオロフェニル）-2-（4-ピリジル）エタノン（3.35g、15.58mmole）（P. J. Gilliganら、「J. Med. Chem.」35、4344、1992年）の攪拌溶液に添加した。ナトリウムの溶解後、エチルプロモアセテート（1.93ml、17.40モル）を氷浴温度において一滴ずつ添加した。4時間室温において攪拌した後、反応混合物を蒸発によって濃縮した。これをジクロロメタンで希釈し、希釈酢酸での洗浄、ついで有機溶液の乾燥及び蒸発によって中性にした。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン-アセトン=3：1、2：1）によって、表題の化合物がシロップとして生じた。MS（m/z）：302.2（M+H）⁺；C₁₇H₁₆FN₃O₃ 要求値（requir.）：301.3。

【0227】

段階B：6-（4-フルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-（4-ピリジル）-2H-ピリダジン-3-オン：エタノール（1ml）中のエチル3-（4-フルオロベンゾイル）-3-（4-ピリジル）-プロピオネート（1.0g、3.32mmole）及びヒドラジン-水和物（1ml、20.6mmole）の溶液を、2.5時間還流させた。溶媒及びヒドラジン-水和物を蒸発させた。残りをn-ブタノールに溶解（take up）して、この混合物を還流で45分間加熱した。蒸発の後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3～7.5%メタノール/ジクロロメタン）を行なうと、表題の化合物が生じた。MS（m/z）：270.2（M+H）⁺；C₁₅H₁₂FN₃O 要求値：269.3。

【0228】

段階C：6-（4-フルオロフェニル）-5-（4-ピリジル）-2H-ピリダジン-3-オン：酢酸（6ml）中の臭素（78.3μl、1.48mmole）溶液を、室温における酢酸（4.6ml）中の6-（4-フルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-（4-ピリジル）-2H-ピリダジン-3-オン（314mg、1.17mmole）の攪拌溶液に一滴ずつ添加した。室温において2時間後、酢酸（3.2ml）中のより多くの臭素（41.7μl、0.78

ロ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-ピリダジン(102 mg、0.36 mmol)及び(S)-1,2-ベンジルエチレンジアミン(200 μ l、約1.3 mmol)の混合物を撹拌しながら160°Cで2時間加熱した。得られた生成物をシリカゲルカラムに付す(ジクロロメタン-メタノール=93:7;ジクロロメタン-メタノール-濃縮水酸化アンモニウム=93:7:0.7)と、表題の化合物が生じた。MS(m/z):400.1($M+H$)⁺;C₂₄H₂₂FN₅ 要求値:399.5。

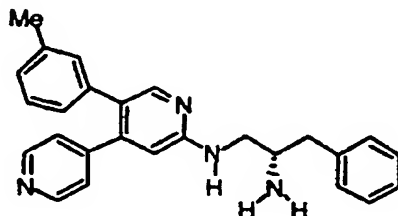
【0232】

実施例7

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製手順

【0233】

【化83】



段階A: 4-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシメチル)-ピリジンの調製: 25°CにおけるDMF(200 mL)中の4-ピリジルカルビノール(21.8 g、0.20 mol)の撹拌溶液に、イミダゾール(15.64 g、0.23 mol)及び塩化tert-ブチルジメチルシリル(31.65 g、0.21 mol)を添加した。反応混合物を、その温度で3時間撹拌させた。標準的水性作業(work up)(酢酸エチル抽出、水及びブラインでの洗浄、MgSO₄での乾燥、蒸発)、ついでクロマトグラフィー精製(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)によって、表題の化合物が生じた。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.50(d, 2H)、7.25(d, 2H)、4.86(s, 2H)、0.90(s, 9H)、0.05(s, 6H)。

【0234】

段階B: 2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-ピリジン-4-イル-1-メトリル-エタノールの調製: -20°CにおけるTHF (100 mL) 中の4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピリジン (5 g, 22 mmol) 溶液に、LDA (2M, 13.2 mL, 26.4 mmol) を一滴ずつ添加した。混合物をその温度で1時間攪拌し、その後THF (20 mL) 中の3-メチルベンzalデヒド (2.9 g, 24 mmol) を添加した。ついで反応物をさらに1時間室温まで温めた。この混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、蒸発させ、最終的にカラム (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製すると表題の化合物が生じた。

【0235】

段階C: 1-ピリジン-4-イル-2-メトリル-エタン-1, 2-ジオールの調製: THF (50 mL) 中の2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-ピリジン-4-イル-1-メトリル-エタノール (5 g, 14.5 mmol) の溶液に、25°Cでフッ化tert-ブチルアンモニウム (1M, 16 mL, 16 mmol) を添加した。この溶液をこの温度で1時間攪拌し、その後溶媒の蒸発及び精製 (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) を行なうと表題の化合物が生じた。MS (m/z): 計算値C₁₄H₁₅NO₂ (M⁺): 229、実測値 (M+H)⁺: 230. 1、(M-H)⁺: 228. 1。

【0236】

段階D: 1-ピリジン-4-イル-2-メトリル-エタン-1, 2-ジオールの調製: ジメチルスルホキシド (2.85 mL, 40 mmol) を、78°Cにおける塩化メチレン (100 mL) 中の無水トリフルオロ酢酸 (4.24 mL, 30 mmol) の溶液に一滴ずつ添加した。反応混合物をその温度で10分間攪拌し、その後塩化メチレン (50 mL) 中の1-ピリジン-4-イル-2-メトリル-エタン-1, 2-ジオール (2.29 g, 10 mmol) を添加した。この混合物を、この温度でさらに1時間攪拌した。最後に、この混合物をトリエチルアミン (8.5 mL, 60 mmol) で急冷し、得られた混合物を室

温で温めた。反応物を塩化メチレンで希釈し、 NH_4Cl 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、蒸発させ、最終的にシリカカラム (酢酸エチル/ヘキサン) を通して精製すると表題の化合物が生じた。MS (m/z) : 計算値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (M^+) : 225、実測値 ($M+H$)⁺ : 226. 1。

【0237】

段階E : 4-ヒドロキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オンの調製 : アセトン (20 mL) 中の 1-ピリジン-4-イル-2-m-トリル-エタン-1, 2-ジオン (1. 8 g、8. 0 mmol) 溶液に、室温において、粉碎 KOH (448 mg、8. 0 mmol) を一度に添加した。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、その後反応物を水性 NH_4Cl で急冷した。標準的水性作業ついでクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) を行なうと、表題の化合物と位置異性体との混合物、すなわち 4-ヒドロキシ-4-ピリジン-4-イル-3-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オンが生じた。MS (m/z) : 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) : 265、実測値 ($M+H$)⁺ : 265. 9。

【0238】

段階F : 4-アセトキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オンの調製 : 塩化メチレン (5 mL) 中の 4-ヒドロキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン及びその位置異性体 (265 mg、1. 0 mmol) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (183 mg、1. 5 mmol) 及び無水酢酸 (0. 12 mL、1. 2 mmol) を室温で添加した。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、その後反応物を 1 mL のメタノールで反応を停止した。濃縮及び精製 (シリカ、ヘキサン/酢酸エチル) によって、比較的早く溶離する異性体として表題の化合物が生じた。MS (m/z) : 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M^+) : 307、実測値 ($M+H$)⁺ : 308. 1。

【0239】

段階G : 1-アセトキシ-4-ヒドロキシイミノ-2-ピリジン-4-イル-1-m-トリル-シクロペント-2-エンの調製 : エタノール (10 mL) 中の

mmole) を濁った混合物に添加した。ガムが沈殿した。30分後、これを蒸発させて、トルエンと共蒸発させた。残留酸をメタノール2Nアンモニアで中和し、ついで蒸発させた。得られた生成物を、シリカゲルカラム (3~5%メタノール/ジクロロメタン) で精製すると、表題の化合物が固体として生じた。MS (m/z): 268.1 ($M+H$)⁺; C₁₅H₁₀FN₃O 要求値: 267.3。

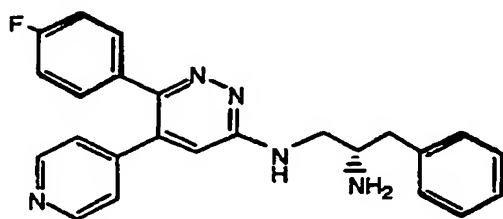
【0229】

実施例6

6-[(*(S)*-2-アミノ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-ピリダジンの調製手順

【0230】

【化82】



段階A: 6-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-ピリダジン: 6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-2H-ピリダジン-3-オン (105mg, 0.40mmole) 及びオキシ塩化リン (2ml) の攪拌混合物を、還流で2時間加熱した。これを蒸発させ、ついでトルエンと共蒸発させ、得られた生成物を油ポンプ真空で数時間乾燥させた。ついでジクロロメタンを添加し、希釈水酸化アンモニウムを冷却しつつ中和に至るまで添加した。有機溶液を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させると表題化合物が残留した。MS (m/z): 286.0 (M)⁺; C₁₅H₉ClFN₃ 要求値: 285.7。

【0231】

段階B: 6-[(*(S)*-2-アミノ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-ピリダジン: 6-クロ

4-アセトキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン (307 mg, 1.0 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (105 mg, 1.5 mmol) 及びピリジン (5 滴) を室温で添加した。反応混合物を 70°C まで 3 時間加熱し、その後室温まで冷却した。濃縮及び精製 (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) によって、表題の化合物が生じた。MS (m/z) : 計算値 $C_{19}H_{18}N_2O_3$ (M^+) : 322、実測値 ($M+H$)⁺ : 323.2。

【0240】

段階 H : 5-アセトキシ-5-m-トリル-5,6-ジヒドロ-1H-[4,4']-ビピリジニル-2-オンの調製 : 室温における塩化メチレン (10 mL) 中の 1-アセトキシ-4-ヒドロキシミノ-2-ピリジン-4-イル-1-m-トリル-シクロペント-2-エン (322 mg, 1.0 mmol) 溶液に、 PCl_5 (417 mg, 2.0 mmol) を一度に添加した。反応混合物をその温度で 1 時間攪拌し、その後この反応物を炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止した。標準的基本作業ついで精製によって、表題の化合物が生じた。MS (m/z) : 計算値 $C_{19}H_{18}N_2O_3$ (M^+) : 322、実測値 ($M+H$)⁺ : 322.9。

【0241】

段階 I : 5-ヒドロキシ-5-m-トリル-5,6-ジヒドロ-1H-[4,4']-ビピリジニル-2-オンの調製 : 室温における THF (5 mL) 及び水 (5 mL) 中の 5-アセトキシ-5-m-トリル-5,6-ジヒドロ-1H-[4,4']-ビピリジニル-2-オン (322 mg, 1.0 mmol) の溶液に、 $LiOH$ (126 mg, 3.0 mmol) を一度に添加した。反応混合物をその温度で 1 時間攪拌し、その後この混合物を水性 NH_4Cl で反応を停止した。標準的作業 (塩化メチレンでの化合物の抽出)、ついで精製 (メタノ/塩化メチレン) によって表題の化合物が生じた。MS (m/z) : 計算値 $C_{17}H_{16}N_2O_2$ (M^+) : 280、実測値 ($M+H$)⁺ : 281.0。

【0242】

段階 J : 5-m-トリル-1H-[4,4']-ビピリジニル-2-オンの調製

: 室温における CHCl_3 (5 mL) 中の5-ヒドロキシ-5-*m*-トリル-5, 6-ジヒドロ-1*H*-[4, 4']-ビピリジニル-2-オン (280 mg, 1.0 mmol) 溶液に、1 mL の濃硫酸を添加した。得られた混合物を、55 °C で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水性炭酸ナトリウムで注意深く反応を停止した。標準的作業 (塩化メチレンでの化合物の抽出)、ついで精製 (シリカゲル、メタノール/塩化メチレン) によって表題の化合物が生じた。MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 262、実測値 ($M+H$) $^+$: 263. 3。

【0243】

段階K: 2-クロロ-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製: POCl_3 (5 mL) 中の5-*m*-トリル-1*H*-[4, 4']-ビピリジニル-2-オン (262 mg, 1.0 mmol) を105 °C まで12時間加熱した。減圧下 POCl_3 を除去した。残渣を塩化メチレンで希釈し、水性炭酸ナトリウムで注意深く反応を停止した。標準的作業ついで精製 (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) によって表題の化合物が生じた。MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$ (M^+): 280. 5、実測値 ($M+H$) $^+$: 281. 0 及び 283. 1。

【0244】

段階L: 2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製: 2-クロロ-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジン (281 mg, 1.0 mmol) と (S)-1, 2-ベンジルエチレンジアミン (375 mg, 2.5 mmol) との混合物を、160 °C まで5時間加熱した。混合物を冷却し、2 mL の塩化メチレンを添加した。得られた混合物を、クロマトグラフィー精製 (シリカゲル、メタノール/塩化メチレン) に付すと、表題の化合物が生じた。MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4$ (M^+): 394、実測値 ($M+H$) $^+$: 395. 1。

【0245】

実施例 8

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジンのもう1つの調製手順

段階A: 2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製: 2-クロロ-[4, 4']-ビピリジン (Moran, D. B. ら, 「J. Heterocyclic Chem.」1986年、第23巻、1071頁) (1 g、5.26 mmol) と (S)-1, 2-ベンジルエチレンジアミン (1.8 g、12 mmol) との混合物を、190℃で3時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、クロマトグラフィー精製 (CH₂Cl₂中の20% MeOH) に付すと、表題の化合物が生じた。MS (m/z): 計算値 C₁₉H₂₀N₄ (M⁺): 304、実測値 (M+H)⁺: 305.4。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.60 (d, 2H)、8.0 (d, 1H)、7.38-7.10 (m, 5H)、7.26 (d, 2H)、6.62 (d, 1H)、6.45 (s, 1H)、5.82 (bs, 1H)、3.70-3.40 (m, 3H)、2.95 (m, 2H)。

【0246】

段階B: 2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-ブロモ-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製: CHCl₃ (10 mL) 中の臭素 (757 mg、4.7 mmol) を、室温におけるCHCl₃ (30 mL) 中の2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)ピリジン (1.44 g、4.7 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。1時間後、この混合物を、ジクロロメタンと水性炭酸水素ナトリウムで分配した。有機溶媒をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムで精製した (CH₂Cl₂-MeOH-濃縮NH₄OH=1000:110:8)。MS (m/z): 計算値 C₁₉H₁₉N₄Br (M⁺): 383、実測値: 383、385.1。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.62 (d, 2H)、8.20 (s, 1H)、7.30-7.10 (m, 7H)、6.32 (s, 1H)、5.78 (bs, 1H)、3.70-3.30 (m, 3H)、2.97 (dd, 1H)、2.92 (dd, 1H)。

【0247】

段階C: 2-(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリジンの調製: トルエン (50 mL) 中の 2-(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-ブロモ-4-(4-ピリジル)ピリジン (4.2 g, 10.9 mmol)、水性 Na_2CO_3 (2M, 50 mL)、及び 3-メチルベンゼンホウ酸 (1.8 g, 13 mmol) の混合物を、10 分間攪拌した。この混合物を、窒素で完全に脱ガスし (10 分)、その後テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (400 mg, 0.35 mmol) を添加した。還流で 1.2 時間加熱した後、反応混合物を、トルエンで希釈し、ブラインで洗浄した。有機溶媒を乾燥し、蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー精製に付した (CH_2Cl_2 -MeOH-濃縮 NH_4OH =1000:110:8)。MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4$ (M^+): 394、実測値 ($M+H$) $^+$: 395.1。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.50 (d, 2H)、8.15 (s, 1H)、7.38-7.00 (m, 9H)、6.90 (t, 1H)、6.80 (d, 1H)、6.40 (s, 1H)、5.38 (bs, 1H)、3.62-3.20 (m, 3H)、2.92 (dd, 1H)、2.62 (dd, 1H)。

【0248】

実施例 9

2-(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-ブロモ-4-(4-ピリジル)ピリジン及び適切なホウ酸を用い、実施例 8 の段階 C に概略が示されている手順に従って、次の化合物を調製した。

【0249】

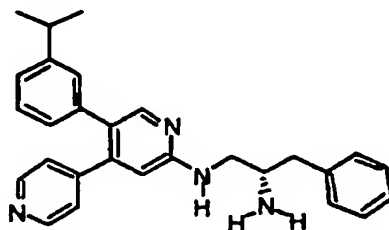
実施例 9a: 2-(S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-イソプロピルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

MS (m/z): 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4$ (M^+): 422、実測値 ($M+H$) $^+$: 423.2。

【0250】

【化 84】

(161)



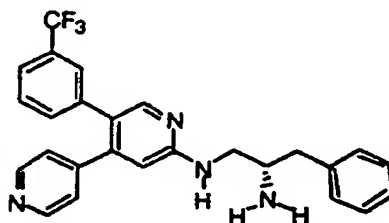
【0251】

実施例9b：2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{23}N_4F_3$ (M^+) : 448、実測値 ($M+H$)⁺ : 449. 2。

【0252】

【化85】



【0253】

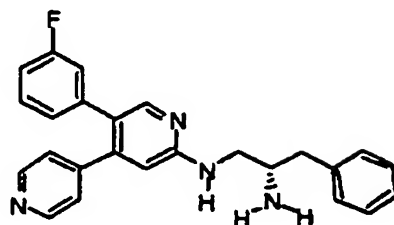
実施例9c：2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

MS (m/z) : 計算値 $C_{25}H_{23}N_4F$ (M^+) : 398、実測値 ($M+H$)⁺ : 399. 1。

【0254】

【化86】

(162)



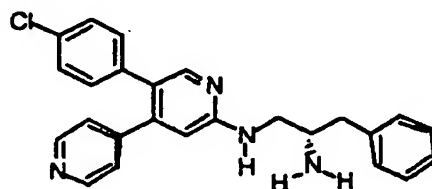
【0255】

実施例9d: 2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

MS (m/z): 計算値 $C_{26}H_{23}N_4Cl$ (M^+): 414、実測値 ($M+H$) $^+$: 415. 0。

【0256】

【化87】



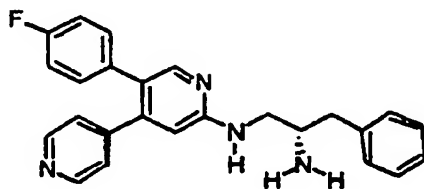
【0257】

実施例9e: 2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

MS (m/z): 計算値 $C_{25}H_{23}N_4F$ (M^+): 398、実測値 ($M+H$) $^+$: 399. 1。

【0258】

【化88】



【0259】

実施例 10

実施例 8 の段階 A に従って (2-クロロ- [4, 4'] -ビピリジン及び実施例 1 に記載されている対応アミンを用いて)、ついで段階 B (臭素化)、及び段階 C (適切なホウ酸を用いたスズキ (Suzuki) カップリング) に従って、次の化合物を調製した。

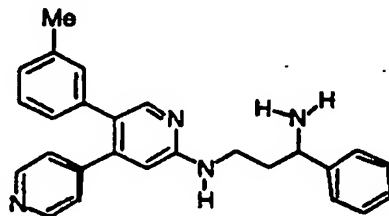
【0260】

実施例 10 a : 2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-メチルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジンの調製

MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{26}N_4$ (M^+) : 394、実測値 ($M+H$)⁺ : 395. 1。

【0261】

【化 89】



【0262】

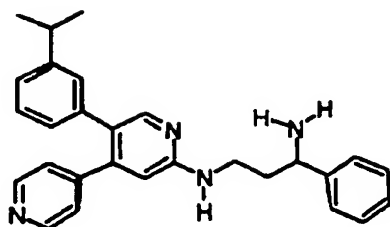
実施例 10 b : 2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-イソプロピルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジンの調製

MS (m/z) : 計算値 $C_{28}H_{30}N_4$ (M^+) : 422、実測値 ($M+H$)⁺ : 422. 9。

【0263】

【化 90】

(164)



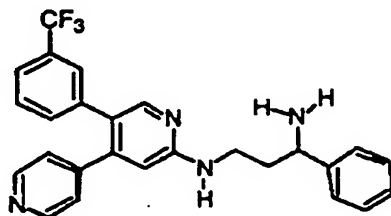
【0264】

実施例 10c : 2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジンの調製

MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{23}N_4F_3$ (M^+) : 448、実測値 ($M+H$)⁺ : 449. 4。

【0265】

【化91】



【0266】

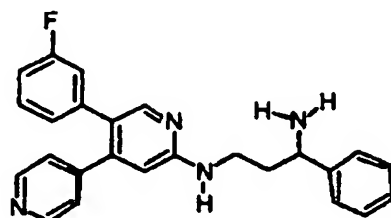
実施例 10d : 2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジンの調製

MS (m/z) : 計算値 $C_{25}H_{23}N_4F$ (M^+) : 398、実測値 ($M+H$)⁺ : 399. 2。

【0267】

【化92】

(165)



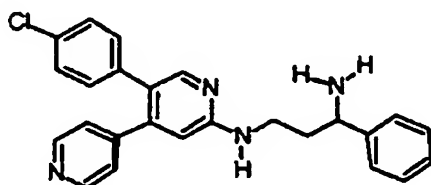
【0268】

実施例10e: 2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジンの調製

MS (m/z): 計算値 $C_{26}H_{23}N_4Cl$ (M^+): 414、実測値 ($M+H$) $^+$: 415. 5。

【0269】

【化93】



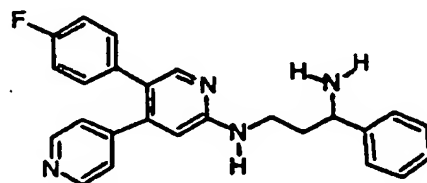
【0270】

実施例10f: 2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジンの調製

MS (m/z): 計算値 $C_{25}H_{23}N_4F$ (M^+): 398、実測値 ($M+H$) $^+$: 399. 1。

【0271】

【化94】



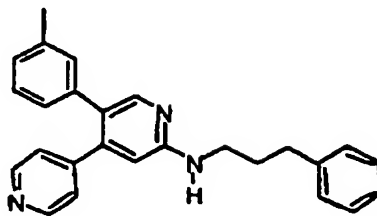
【0272】

実施例 11

2-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(3-メチルフェニル)-4-(4-
-ピリジニル)ピリジンの調製手順

【0273】

【化95】



3-フェニルプロピルアミンを使用して実施例7の段階Lの手順に従って表
題化合物を調製した：MS (m/z)：計算値 $C_{26}H_{25}N_3$ (M^+)：37
9、実測値 (M^+H)⁺：380.3。

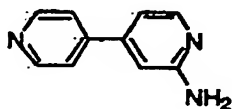
【0274】

実施例 12

2-アミノ-[4, 4']-ビピリジンの調製手順

【0275】

【化96】



2-クロロ-[4, 4']-ビピリジニル及び NH_4OH (H_2O 中30%)
を210℃のボンベで48時間加熱して表題化合物を調製した：MS (m/z)
：計算値 $C_{10}H_9N_3$ (M^+)：171、実測値 (M^+H)⁺：172.1。

【0276】

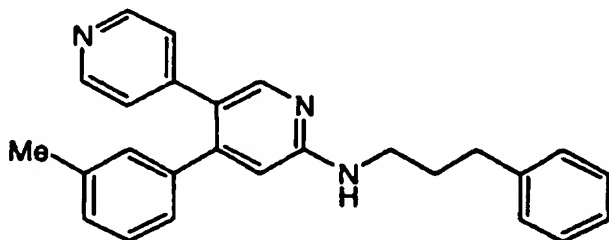
実施例 13

2-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(

4-ピリジル) ピリジンの調製手順

【0277】

【化97】



段階A：4-アセトキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン：実施例8、段階Eで述べたようにして調製した4-ヒドロキシ-4-ピリジン-4-イル-3-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン及びその位置異性体、4-ヒドロキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン（265mg、1.0mmol）の塩化メチレン（5mL）溶液に、室温でジメチルアミノピリジン（183mg、1.5mmol）と無水酢酸（0.12mL、1.2mmol）を加えた。反応混合物をその温度で1時間撹拌した後、メタノール1mLで反応を停止した。濃縮と精製（シリカ、ヘキサン／酢酸エチル）により、緩徐溶出異性体として表題化合物を得た：MS（m/z）：計算値C₁₉H₁₇NO₃（M⁺）：307、実測値（M⁺H）⁺：308.1。

【0278】

段階B：6-アセトキシ-4-m-トリル-5,6-ジヒドロ-1H-[5,4']-ビピリジニル-2-オン：4-アセトキシ-3-ピリジン-4-イル-4-m-トリル-シクロペント-2-エン-1-オン（160mg、0.52mmol）のクロロホルム（3mL）溶液に、室温でNaN₅（85mg、1.3mmol）及びMsOH（0.3mL）を加えた。反応混合物をその還流下で1時間半撹拌した後、重炭酸ナトリウム溶液で反応を停止した。標準的な基本後処理とそれに続く精製により、表題化合物を得た：MS（m/z）：計算値C₁₉H₁₈N₂O₃（M⁺）：322、実測値（M⁺H）⁺：323。

【0279】

段階C: 6-ヒドロキシ-4-m-トリル-5, 6-ジヒドロ-1H-[5, 4'] ビピリジニル-2-オン: 6-アセトキシ-4-m-トリル-5, 6-ジヒドロ-1H-[5, 4'] ビピリジニル-2-オン (200mg, 0.6mmole) のTHF (2mL) 及び水 (2mL) の溶液に、室温でLiOH (51mg, 1.2mmole) を一度に加えた。反応混合物をその温度で10分間攪拌した後、混合物をNH₄Cl水溶液で急冷した。1N HCL 1.45mLで反応を停止し、得られた白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。

【0280】

段階D: 4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オンの調製: 6-ヒドロキシ-4-m-トリル-5, 6-ジヒドロ-1H-[5, 4'] ビピリジニル-2-オン (83mg, 0.29mmole) のCHCl₃ (3mL) 溶液に、室温で濃硫酸2mLを加えた。得られた混合物を2時間55°Cに加熱した。混合物を室温に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液を注意深く停止した。標準的な後処理 (塩化メチレンによる化合物の抽出) とそれに続く精製 (シリカゲル、メタノール/塩化メチレン) によって表題化合物を得た。

【0281】

段階E: 2-クロロ-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル) ピリジンの調製: POCl₃ (2mL) 中の4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン (33mg, 0.13mmole) を12時間105°Cに加熱した。減圧下でPOCl₃を除去した。残留物を塩化メチレンで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で注意深く反応を停止した。標準的な後処理とそれに続く精製 (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) によって表題化合物を得た: MS (m/z): 計算値C₁₇H₁₃N₂Cl (M⁺): 280.5、実測値 (M⁺H)⁺: 281及び283。

【0282】

段階F: 2-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル) ピリジンの調製: 2-クロロ-4-(3-メチルフェニル)

ル) - 5 - (4-ピリジル) ピリジン (13mg) と 3-フェニルプロピルアミン (5滴) の混合物を 2 時間 160°C に加熱した。冷却した反応混合物をクロマトグラフ精製 (シリカゲル、メタノール/塩化メチレン) に供して表題化合物を得た。

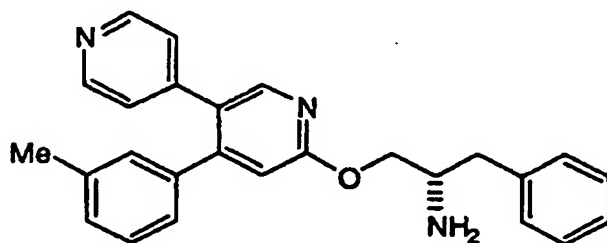
【0283】

実施例 14

2 ((S)-2-アミノ-3-フェニルプロポキシ) - 4 - (3-メチルフェニル) - 5 - (4-ピリジル) ピリジンの調製手順

【0284】

【化98】



室温の塩化メチレン (1mL) 中の 4 - (3-メチルフェニル) - 5 - (4-ピリジル) - 1H-ピリド-2-オン (12mg、0.05mmol)、(S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール (15mg、0.06mmol)、トリフェニルホスフィン (18mg、0.07mmol) の攪拌混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル (12mg、0.07mmol) を加えた。反応が完了したとき (TLCによってモニターする)、メタノール (1mL) を加え、反応物を濃縮して、1:1のTFA/メタノール 1mLで30分間処理した。混合物を濃縮して濃NH₄OH 1滴で中和し、精製して (SiO₂、10%メタノール/塩化メチレン)、表題化合物を得た: MS (m/z): 計算値 C₂₆H₂₅N₃O (M⁺): 395、実測値 (M⁺H)⁺: 396。

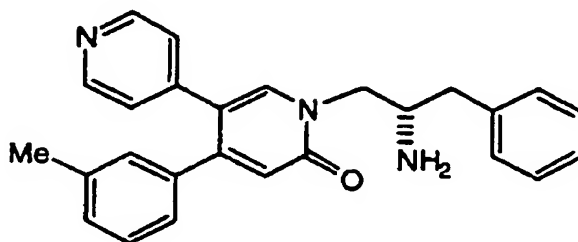
【0285】

実施例 15:

1 ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) - 1 H - ピリド - 2 - オンの調製手順

【0286】

【化99】



実施例 14 からの緩徐溶出副産物として表題化合物を得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{25}N_3O$ (M^+) : 395、実測値 (M^+H) $^+$: 396。

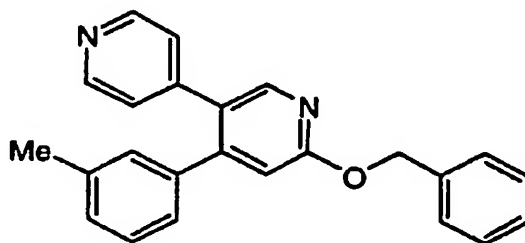
【0287】

実施例 16

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) ピリジンの調製手順

【0288】

【化100】



ベンジルアルコールを使用し、実施例 14 で概説した手順に従って表題化合物を生成し、迅速溶出位置異性体としてかかる化合物を得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{24}H_{20}N_2O$ (M^+) : 352、実測値 (M^+H) $^+$: 353。

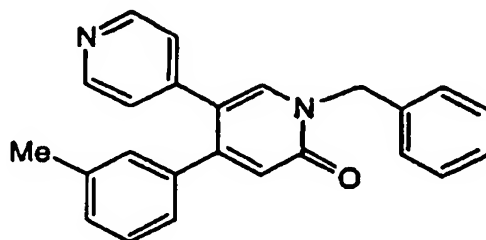
【0289】

実施例 17

1-ベンジル-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-
ピリド-2-オンの調製手順

【0290】

【化101】



実施例16で概説した反応から、表題化合物を迅速溶出位置異性体として得た
: MS (m/z) : 計算値 $C_{24}H_{20}N_2O$ (M^+) : 352、実測値 (M^+
 H) $^+$: 353。

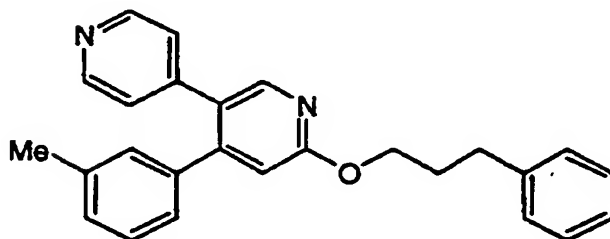
【0291】

実施例18

2-(3-フェニルプロポキシ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-
ピリジル)ピリジンの調製手順

【0292】

【化102】



3-フェニルプロパノールを使用して、実施例14で概説した手順に従って表
題化合物を迅速溶出位置異性体として得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{24}$
 N_2O (M^+) : 380、実測値 (M^+H) $^+$: 381。

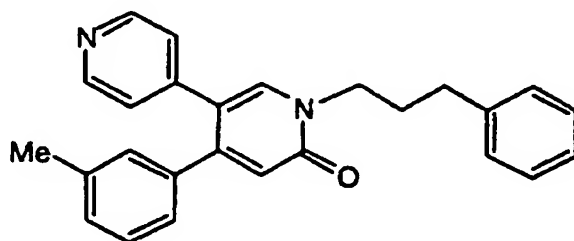
【0293】

実施例 19

1-(3-フェニルプロピル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オンの調製手順

【0294】

【化103】



実施例 18 で概説した反応から、表題化合物を緩徐溶出位置異性体として得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{26}H_{24}N_2O$ (M^+) : 380、実測値 (M^+H) : 381。

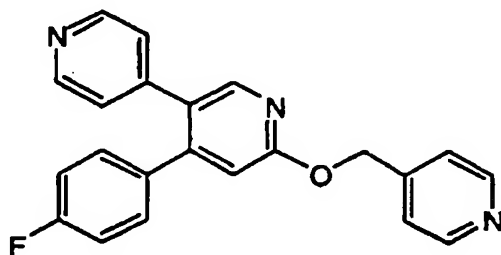
【0295】

実施例 20

2-(4-ピリジルメトキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)ピリジンの調製手順

【0296】

【化104】



4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン及び4-ピリジルカルビノールを使用して、実施例 14 で概説した反応から表題化合物を迅速溶出位置異性体として得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{23}H$

$17N_2FO \cdot (M^+)$: 356、実測値 $(M+H)^+$: 357。

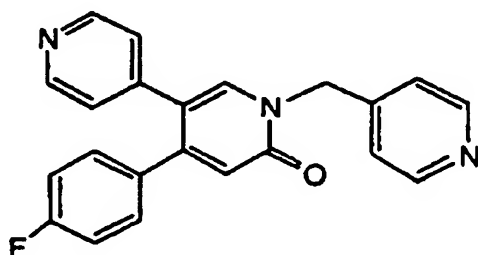
【0297】

実施例 21

1-(4-ピリジルメトキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オンの調製手順

【0298】

【化105】



実施例 20 で概説した反応から、表題化合物を緩徐溶出位置異性体として得た : MS (m/z) : 計算値 $C_{23}H_{17}N_2FO (M^+)$: 356、実測値 $(M+H)^+$: 357。

【0299】

実施例 22

生物学的アッセイ

下記のアッセイを使用して、本発明の化合物が $TMF-\alpha$ 及び $IL-1-\beta$ の産生を抑制する能力を特性づけた。2 番目のアッセイは、試験化合物の経口投与後、マウスにおける $TMF-\alpha$ 及び／あるいは $IL-1-\beta$ の阻害を測定した。3 番目のアッセイであるインビトロでのグルカゴン結合阻害アッセイは、本発明の化合物がグルカゴンの結合を阻害する能力を特性づけるために使用できる。4 番目のアッセイであるシクロオキシゲナーゼ酵素 ($COX-1$ と $COX-2$) 阻害活性のインビトロアッセイは、本発明の化合物が $COX-1$ 及び／あるいは $COX-2$ を阻害する能力を特性づけるのに使用できる。5 番目のアッセイである Raf -キナーゼ阻害アッセイは、本発明の化合物が活性化 Raf -キナーゼによる MEK のリン酸化を阻害する能力を特性づけるのに使用できる。

【0300】

リポ多糖活性化単球のTNF産生アッセイ

単球の単離

試験化合物を、細菌性リポ多糖体(LPS)で活性化された単球によるTNFの産生を抑制する能力に関してインビトロで評価した。新鮮な残余ソース白血球(血小板フェレーシスの副産物)を地域の血液銀行から入手し、末梢血単核細胞(PBMC)をFicoll-Paque Plus (Pharmacia)での密度勾配遠心分離によって単離した。2%FCS、10mM、0.3mg/mlグルタミン酸塩、100U/mlペニシリンG及び100mg/ml硫酸ストレプトマイシンを含むように補足したDMEM(完全培地)中にPBMCを 2×10^6 /mlで懸濁した。細胞をFalcon平底、96穴培養プレート(200 μ l/穴)に塗布し、37℃、6%CO₂でひと晩培養した。新鮮培地200 μ l/穴で洗浄して非付着細胞を除去した。付着細胞を含む穴(～70%単球)に新鮮培地100 μ lを補充した。

【0301】

試験化合物保存溶液の調製

試験化合物をDMZに溶解した。化合物保存溶液を初期濃度10～50 μ Mで調製した。最初に保存溶液を完全培地中で20～200 μ Mに希釈した。次いで完全培地中で各化合物の9回の2倍連続希釈液を調製した。

【0302】

試験化合物による細胞の処理とリポ多糖によるTNF産生の活性化

各試験化合物希釈液100 μ lを、付着単球と完全培地100 μ lの入ったマイクロタイターの穴に加えた。単球を試験化合物と共に60分間培養し、その時点で大腸菌K532からのリポ多糖30ng/mlを含む完全培地25 μ Lを各々の穴に加えた。細胞をさらに4時間培養した。次に培養上清をとり、上清中のTNFの存在をELISAを用いて定量した。

【0303】

TNF ELISA

平底、96穴のCorning High Binding ELISAプレ

ートを $3\mu\text{g}/\text{ml}$ のマウス抗ヒトTNF- α MAb (R&D Systems No. MAB210) $150\mu\text{L}/\text{穴}$ でひと晩 (4°C) 被覆した。次に $20\text{mg}/\text{ml}$ BSAを含むように補足した CaCl_2 不含ELISA緩衝液 (標準ELISA緩衝液: 20mM 、 150mM NaCl 、 2mM CaCl_2 、 0.15mM チメロサル、 $\text{pH}7.4$) $200\mu\text{L}/\text{穴}$ により、室温で1時間穴を遮断した。プレートを洗浄し、試験上清 ($1:3$ に希釈) あるいは標準品 $100\mu\text{L}$ を補充した。標準品は、組換えヒトTNF (R&D Systems) $1\text{ng}/\text{ml}$ の原液からの11回の 1.5 倍連続希釈液であった。プレートを軌道振とう装置 (300rpm) において室温で1時間インキュベートし、洗浄して、 $4:1$ の比率でビオチニル化した $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ のヤギ抗ヒトTNF- α (R&D Systems No. AB-210-NA) $100\mu\text{L}/\text{穴}$ を補充した。プレートを40分間インキュベートし、洗浄して、 $0.02\mu\text{g}/\text{ml}$ のアルカリホスファターゼ複合ストレプトアビジン (Jackson Immuno Research No. 016-050-084) $100\mu\text{L}/\text{穴}$ を補充した。プレートを30分間インキュベートし、洗浄して、 $1\text{mg}/\text{ml}$ のp-リン酸ニトロフェニル $200\mu\text{L}/\text{穴}$ を補充した。30分後、 V_{max} プレートリーダーにおいて 405nm でプレートを読み取った。

【0304】

データの解析

標準曲線データを、濃度に関して等式を解くことにより、二次多項式及びODから決定した未知のTNF- α 濃度に適合させた。次に二次多項式を用いてTNF濃度を試験化合物濃度に対してプロットした。次のこの等式を使用して、TNF産生を50%低下させる試験化合物濃度を計算した。

【0305】

本発明の化合物が、当業者に周知の方法を用いてIL-1 β 、IL-6及び/あるいはIL-8の濃度を測定することにより、LPSが誘導する単球からのIL-1 β 、IL-6及び/あるいはIL-8の放出を抑制するのを示すこともできる。LPSが誘導する単球からのTNF- α の放出に関する上述したアッセイと同様にして、本発明の化合物が、当業者に周知の方法を用いてIL-1 β 、I

IL-6及び/あるいはIL-8の濃度を測定することにより、LPSが誘導する単球からのIL-1 β 、IL-6及び/あるいはIL-8の放出を抑制するのを示すこともできる。従って本発明の化合物は、TNF- α 、IL-1、IL-6、及びIL-8の高いレベルを低下させると考えられる。これらの炎症性サイトカインの高レベルを基線レベル又はそれ以下に低下させることは、多くの疾患状態を制御し、進行を遅らせ、緩和する上で好ましい。本文中で述べるTNF- α 媒介疾患の定義の範囲内でTNF- α 、IL-1 β 、IL-6、及びIL-8が役割を果たす疾患状態を治療する方法において、すべての化合物が有用である。

【0306】

マウスにおけるLPS誘導のTNF- α 産生の阻害

雄性DBA/1LACJマウスに、リポ多糖(2mg/kg、i.v.)の注射の30分前に賦形剤あるいは賦形剤中試験化合物(0.03N HCl中0.5%トラガカントから成る賦形剤)を投与した。LPS注射から90分後に採血し、血清をELISAによってTNFレベルに関して分析した。

【0307】

下記の化合物は、単球アッセイ(LPS誘導のTNF放出)において20 μ M又はそれ以下のIC₅₀値の活性を示す:

1-(3-フェニルプロピル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン

2-(3-フェニルプロポキシ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)ピリジン

1-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-ピリド-2-オン

2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロポキシ)-4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)ピリジン

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

2-(3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-5-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニル)ピリジン

2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-トリフルオロメチルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-イソプロピルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-メチルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (4-クロロフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-トリフルオロメチルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

2- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -5- (3-イソプロピルフェニル) -4- (4-ピリジニル) ピリジン

6- [((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピル) -アミノ] -3- (4-フルオロフェニル) -4- (4-ピリジニル) -ピリダジン

6- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -3- (2-ベンゾチオフェニル) -2- (4-ピリジニル) ピリジン

6- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -3- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2- (4-ピリジニル) ピリジン

6- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -3- (4-メトキシフェニル) -2- (4-ピリジニル) ピリジン

6- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -3- (3-イソプロピルフェニル) -2- (4-ピリジニル) ピリジン

6- ((S) -2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) -3- (4-クロロ

フェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (2-ナフチル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (3-メチルフェニル) - 2 - (4-ピリジル) ピリジン

【0308】

下記の化合物は、単球アッセイ (LPS誘導のTNF放出) において5 μ M又はそれ以下のIC₅₀値の活性を示す:

1 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピル) - 4 - (3-メチルフェニル) - 5 - (4-ピリジル) - 1H-ピリド-2-オン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-イソプロピルフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - (3-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-フルオ

ロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

2 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 5 - (3-イソプロピルフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - [((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピル) - アミノ] - 3 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリジニル) - ピリダジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (2-ベンゾチオフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (4-メトキシフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (3-イソプロピルフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (2-ナフチル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

6 - ((S) - 2-アミノ-3-フェニルプロピルアミノ) - 3 - (3-メチルフェニル) - 2 - (4-ピリジニル) ピリジン

【0309】

本発明の化合物は、カラゲナン足浮腫モデル (C. A. Winter, *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1962) 11巻、p. 544; K. F. Swingle, R. A. ScherrerとM. W. Whitehouse編集の *Antiinflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology* より、13-II巻、Aca

demic, New York, 1974, p. 33) やコラーゲン誘発の関節炎 (D. E. Trenthamら, J. Exp. Med. (1977) 146巻, p. 857; J. S. Courtenay, Nature (New Biol. (1980) 283巻, p. 666) のようなカラゲナン足浮腫、コラーゲン誘発の関節炎及びアジュバント関節炎を含めた炎症の動物モデルにおいて抗炎症特性を持つことを示しうる。

【0310】

CHO/hGLUR細胞による¹²⁵I-グルカゴン結合スクリーニング
かかるアッセイは、その全体が参照してここに組み込まれるWO97/16442号に述べられている。

【0311】

試薬

試薬は次のように調製できる：(a) 新鮮1M α-フェナントロリン (Aldrich) (198.2mg/mlエタノール) を調製する；(b) 新鮮0.5M DDT (Sigma) を調製する；(c) プロテアーゼ阻害因子混合物 (1000X)：DMSO ml当りロイペプチン5mg、ベンズアミジン10mg、バシトラシン40mg及び大豆トリプシン阻害剤5mg、アリコートを一20℃で保存する；(d) ヒトグルカゴン (Peninsula) 250μM：0.1N酢酸575μl中に0.5mgバイアルを溶解し(1μlは非特異的結合に関するアッセイで1μMの最終濃度を生じる)、アリコートとして-20℃で保存する；(e) アッセイ緩衝液：20mM Tris (pH7.8)、1mM DTT及び3mM α-フェナントロリン；(f) 0.1%BSAを含むアッセイ緩衝液 (標識の希釈用のみ；アッセイでは0.01%の最終濃度)：10%BSA 10μl (熱不活化) 及びアッセイ緩衝液990μl；(g) ¹²⁵I-グルカゴン (NEN、レセプタグレード、2200Ci/mmol)：BSA含有アッセイ緩衝液中で50,000cpm/25μlに希釈する (アッセイでは約50pMの最終濃度)。

【0312】

アッセイ用のCHO/hGLUR細胞の採集

1. 集密フラスコから培地を取り出し、PBS (Ca、Mg 不含) と酵素不含解離液 (Specialty Media, Inc.) で各々1回洗浄する。

【0313】

2. 酵素不含解離液10mlを加えて約4分間37℃に保持する。

【0314】

3. 静かにたたいて細胞を遊離させ、完全に粉碎して、計数用のアリコートをと、残りを1000rpmで5分間遠心分離機にかける。

【0315】

4. ペレットを75000細胞/100μlでアッセイ緩衝液に再懸濁する。

【0316】

CHO/hGLUR細胞の膜標本を同じアッセイ容量で全細胞の代わりに使用することができる。膜標本の最終タンパク質濃度はバッチ当りベースで測定する。

【0317】

アッセイ

式Iの化合物が存在下するときのI125-グルカゴン結合の低下を測定することにより、グルカゴン結合の阻害を定量することができる。

1. 試薬を次のように結合する：

【0318】

【表10】

	化合物 /賦形剤	250μM グルカゴン	¹²⁵ I-グルカゴン	CHO/hglur 細胞
総結合	--/5μl	--	25μl	100μl
+化合物	5μl/--	--	25μl	100μl
非特異的結合	5μl/--	1μl	25μl	100μl

【0319】

混合物を振とう装置において275rpm、22℃で60分間インキュベートする。Innotech Harvester又はTomtec Harves

terを使用して、あらかじめ浸漬した(0.5%ポリエチルイミン(PEI)) GF/Cフィルターマットで混合物を濾過し、氷冷20mM Tris緩衝液(pH7.8)で4回洗浄する。フィルターの放射能を γ シンチレーションカウンターによって測定する。

【0320】

従って、本発明の化合物がグルカゴンレセプタへのグルカゴンの結合を阻害することも示すことができる。

【0321】

シクロオキシゲナーゼ酵素活性アッセイ

ホルボールエステルに接触させることによって分化したヒト単球性白血病細胞系であるTHP-1はCOX-1だけを発現する；ヒト骨肉腫細胞系143Bは主としてCOX-2を発現する。THP-1細胞は常套的に10%FBSを補足したRPMI完全培地で培養し、ヒト骨肉腫細胞(HOSC)は10%ウシ胎児血清を補足した最小必須培地(MEM-10%FBS)で培養する；すべての細胞培養は、5%CO₂を含む加湿環境において37°Cで実施する。

【0322】

COX-1アッセイ

COX-1アッセイのために、THP-1細胞を増殖させて集密にし、1:3に分けて2%FBSと10mMホルボール12-ミリステート13-アセテート(TPA)を含むRPMIに入れ、付着を防ぐために振とう装置で48時間インキュベートする。細胞をペレット化し、 2.5×10^6 細胞/mLの濃度でハanks緩衝生理食塩水(HBS)に懸濁して、 5×10^5 細胞/mLの密度で96穴培養プレートに塗布する。試験化合物をHBSで希釈して所望する最終濃度にし、細胞をさらに4時間インキュベートする。アラキドン酸を加えて最終濃度を30mMにし、細胞を37°Cで20分間インキュベートして、下記に述べるように酵素活性を測定する。

【0323】

COX-2アッセイ

COX-2アッセイ用に、集密下のHOSCをトリプシン処理し、ヒトIL-

1 b/mL 1 ngを含むMEM-FBSに 3×10^6 細胞/mLで懸濁して、96穴の組織培養プレートに 3×10^4 細胞/穴の密度で塗布し、細胞が均等に分布するように振とう装置で1時間インキュベートする。その後さらに2時間静止培養して細胞を付着させる。次いで培地を、2%FBSを含むMEM (MEM-2%FBS) 及びヒトIL-1 b/mL 1 ngと交換し、細胞を18~22時間インキュベートする。培地をMEM 190mLと交換した後、HBSで希釈した試験化合物10mLを加えて所望する濃度にし、細胞を4時間培養する。上清を取り除き、培地をアラキドン酸30mMを含むMEMと交換して、細胞を37°Cで20分間インキュベートし、下記に述べるように酵素活性を測定する。

【0324】

COX活性の定量

アラキドン酸と共にインキュベートした後、1N HClを加えて反応を停止し、次いで1N NaOHで中和して遠心分離機にかけ、細胞をペレット化した。HOSCとTHP-1細胞上清中のシクロオキシゲナーゼ酵素活性を、市販のELISA (Neogen No. 404110) を使用してPGE₂の濃度を測定することによって定量する。PGE₂の標準曲線をキャリブレーションのために使用し、市販のCOX-1及びCOX-2阻害剤を標準対照として含める。

【0325】

Rafキナーゼアッセイ

GB1, 238, 959号 (その全体が参照してここに組み込まれる) に述べられているように、活性化Rafキナーゼによって基質MEK (Mapキナーゼ/ERKキナーゼ) がリン酸化される割合により、インビトロでのRafキナーゼ活性を測定する。リン酸化されたMEKをフィルター上に捕捉し、放射性同位元素標識リン酸塩の取り込みをシンチレーション計数によって定量する。

【0326】

実験材料:

活性化Rafを、「Glu-Glu」エピトープ標識Raf、val12-H-Ras及びLckを発現するバキュロウイルスでSf9細胞を三重トランスフェクションすることによって生成する。「Glu-Glu」エピトープ、Glu

—Try—Met—Pro—Met—Gluを完全長c-Rafのカルボキシル末端に融合した。

【0327】

触媒作用的に不活性なMEK (K97A突然変異) を、C末端の「Glu—Glu」エピトープ標識K97A MEK1を発現するバキュロウイルスでトランスフェクトしたSf9細胞において生成する。

【0328】

抗「Glu—Glu」抗体を、Grussenmeyerら、Proceedings of the National Academy of Science, U. S. A. p. 7952—7954, 1985に述べられているように増殖させた細胞から精製した。

【0329】

カラム緩衝液：20mM Tris pH=8、100mM NaCl、1mM EDTA、2.5mM EGTA、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.4mM AEBSF、0.1% n-オクチルグルコピラノシド、1nM オカデイン酸、ならびに各々10μg/mLのベンズアミジン、ロイペプチン、ペプスタチン、及びアプロチニン。

【0330】

5x反応緩衝液：125mM HEPES pH=8、25mM MgCl₂、5mM EDTA、5mM Na₃VO₄、100μg/mL BSA。

酵素希釈緩衝液：25mM HEPES pH=8、1mM EDTA、1mM Na₃VO₄、400μg/mL BSA。

停止液：100mM EDTA、80mMピロリン酸ナトリウム。

フィルタープレート：ミリポアマルチスクリーンNo. SE3MO78E3、Immobilon-P (PVDF)。

【0331】

実験方法：

タンパク質の精製：Sf9細胞をバキュロウイルスに感染させ、Williamsら、Proceedings of the National Acad

emy of Science, U. S. A. p. 2922-2926, 1992に述べられているように増殖させた。その後の段階はすべて氷上又は4℃で実施した。細胞をペレット化し、カラム緩衝液中で音波破碎して溶解した。溶解産物を17,000×gで20分間回転させ、次いで0.22μm濾過した。エプトーブ標識タンパク質を「Glu-Glu」抗体を結合したGammaBind Plusアフィニティーカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。タンパク質をカラムに充填し、次いでカラム2容分のカラム緩衝液で連続的に洗浄して、カラム緩衝液中50μg/mLのGlu-Tyr-Met-Pro-Met-Gluで溶出した。

【0332】

Rafキナーゼアッセイ：10-100μMから出発して10回の3倍連続希釈を用いて試験化合物を評価した。試験阻害剤又は対照10μLを10%DMSOに溶解してアッセイプレートに加え、続いて5×反応緩衝液10μL、33p-γ-ATP (20μCi/mL) 1mM、MEK (2.5mg/mL) 0.5μL、50mM β-メルカプトエタノール1μLを含む混合物30μLを加えた。1mM DTTを含む酵素希釈緩衝液10μL及び反応時間経過に対して線形の動態を生じる量の活性化Rafを加えて反応を開始させた。反応物を混合し、室温で90分間インキュベートして、停止液50μLを加えて反応を停止した。この停止した溶液のアリコート90μLをGFP-30セルロースマイクロタイター濾板 (Polyfiltronics) に移し、濾板を穴の4容の5%リン酸中で洗浄し、乾燥して、その後シンチレーション反応混液25μlを補充した。TopCount Scintillation Readerを使用し、33p-γ線放射に関して濾板を計数した。

【0333】

従って、本発明の化合物あるいはその医薬組成物は、慢性関節リウマチ；パジエット病；骨粗しょう症；多発性骨髄腫；ブドウ膜炎；急性及び慢性骨髄性白血病；膵β細胞破壊；変形性関節症；リウマチ様脊椎炎；通風性関節炎；炎症性腸疾患；成人呼吸困難症候群（ARDS）；乾癬；クローン病；アレルギー性鼻炎；潰瘍性大腸炎；アナフィラキシー；接触皮膚炎；喘息；筋変性；悪液質；ライ

ター症候群；Ⅰ型及びⅡ型糖尿病；骨吸収疾患；対宿主性移植片病；虚血性再灌流障害；アテローム性動脈硬化症；脳外傷；アルツハイマー病；卒中；心筋梗塞；多発性硬化症；大脳マラリア；敗血症；敗血症性ショック；中毒性ショック症候群；発熱；ならびに感染による筋痛の予防と治療のために有用である。HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2を含む）、及び帯状疱疹ウイルスは、そのすべてがTNF- α 及び／あるいはIL-1の阻害あるいはグルカゴン拮抗作用に感受性であり、やはり本発明の化合物及び方法によって強く影響される。

【0334】

本発明の化合物はまた、腫瘍崩壊特性も有すると考えられ、癌の治療のために有用でありうる。本発明の化合物はまた、Rafキナーゼの阻害を通して細胞外マイトジェン刺激及び腫瘍タンパク質によるシグナル伝達を遮断することができる。従って本発明の化合物、その医薬上の塩、あるいはそのいずれかの医薬組成物は、Rafキナーゼが過剰発現によって関与する癌及びRaf又はRaf活性化オンコジーンの上流活性化因子の過剰発現に関わる癌のような、Raf及びRaf誘発性タンパク質によって媒介される癌の予防及び／あるいは治療において有用であると考えられる。Rafキナーゼが過剰発現によって関与する癌の例は、細網肉腫、肺腺癌、小細胞肺癌等を含めた、脳、喉頭、肺、リンパ系、尿路及び胃の癌を含む。Raf又はRaf活性化オンコジーンの上流活性化因子の過剰発現に関わる癌の例は、膀胱癌、乳癌等を含む。

【0335】

本発明の化合物は鎮痛特性も有すると考えられ、IL-1の過剰による痛覚過敏のような疼痛性障害の治療のために有用でありうる。本発明の化合物はまた、シクロオキシゲナーゼを含めたヒトアラキドン酸／プロスタグランジン経路における酵素の阻害によってプロスタグランジンの産生を防ぐと考えられる（その全体が参照してここに組み込まれる、WO96/03387号）。

【0336】

TNF- α 及びIL-1の濃度を低下させる、あるいはグルカゴンがそのレセ

プタに結合するのを阻害する能力のゆえに、本発明の化合物はまた、これらの作用の遮断に関連する生理を検討するための有用な研究ツールでもある。

【0337】

本発明の方法は、本発明の化合物、その医薬上の塩、あるいはそのいずれかの医薬組成物の有効用量を、TNF- α 、IL-1、IL-6及び／あるいはIL-8レベルの低下、及び／あるいは血漿中グルコースレベルの低下を必要とする、及び／あるいは慢性関節リウマチ；パジェット病；骨粗しょう症；多発性骨髄腫；ブドウ膜炎；急性及び慢性骨髄性白血病；膵 β 細胞破壊；変形性関節症；リウマチ様脊椎炎；通風性関節炎；炎症性腸疾患；成人呼吸困難症候群（ARDS）；乾癬；クローン病；アレルギー性鼻炎；潰瘍性大腸炎；アナフィラキシー；接触皮膚炎；喘息；筋変性；悪液質；ライター症候群；I型及びII型糖尿病；骨吸収疾患；対宿主性移植片病；虚血性再灌流障害；アテローム性動脈硬化症；脳外傷；アルツハイマー病；卒中；心筋梗塞；多発性硬化症；大脳マラリア；敗血症；敗血症性ショック；中毒性ショック症候群；発熱；ならびに感染による筋痛に罹患していると考えられるか、あるいはHIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2を含む）あるいは帯状疱疹ウイルスに感染している対象（すなわち動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒト）に投与することを含む。

【0338】

もうひとつの態様では、本発明は、上述したものを含めてTNF- α 、IL-1 β 、IL-6、及び／あるいはIL-8媒介の疾患状態の急性あるいは慢性治療のための薬剤の製造における本発明の化合物あるいは医薬的に許容可能なその塩の使用を含む。本発明の化合物は抗癌剤の製造においても有用である。本発明の化合物はまた、Rafキナーゼの阻害を通して細胞外マイトジェン刺激及び腫瘍タンパク質によるシグナル伝達を減衰するあるいは防ぐための薬剤の製造においても有用である。また本発明の化合物は、鎮痛剤及び痛覚過敏のような疼痛性障害の治療のための薬剤の製造においても有用である。本発明の化合物はまた、ヒトアラキドン酸／プロスタグランジン経路における酵素の阻害によってプロス

タグランジンの産生を防ぐための薬剤の製造においても有用である。

【0339】

本発明のさらなる方法は、本発明の化合物、その医薬上の塩、あるいはそのいずれかの医薬組成物の有効用量を、R a f、R a f 誘発性タンパク質及び／あるいはR a f 又はR a f 活性化オンコジーンの活性化因子によって媒介される癌の予防及び／あるいは治療を必要とする、及び／あるいは細網肉腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、乳癌等を含めて、脳、喉頭、肺、リンパ系、尿路及び胃の癌に罹患していると考えられる対象（すなわち動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒト）に投与することを含む。さらに、本発明の化合物は、細網肉腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、乳癌等を含めて、脳、喉頭、肺、リンパ系、尿路及び胃の癌などの癌を治療するための薬剤の製造において有用であると考えられる。

【0340】

さらにもうひとつの態様では、本発明は、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及び／あるいはIL-8を有効に低下させる量、及び／あるいは血漿中グルコースレベルを有効に低下させる量、及び／あるいは有効に腫瘍を抑制する量の本発明の化合物と、医薬的に許容可能な担体あるいは希釈剤、ならびに所望に応じて他の有効成分を含有する医薬組成物を提供する。本発明の化合物は、何らかの適切な経路によって、好ましくはかかる経路に適した医薬組成物の形態で、意図する治療に有効な用量で投与される。疾患に付随する組織損傷の進行を止めるあるいは組織損傷を防ぐために必要な本発明の化合物の治療有効用量は、当業者には標準的な方法を用いて容易に確認される。

【0341】

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及びIL-8媒介の疾患、癌、及び／あるいは高血糖症の治療のために、本発明の化合物は、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、経直腸的に、あるいは代表的には従来の医薬的に許容可能な担体、アジュバント及び賦形剤を含む投与単位製剤として、投与することができる。本文中で使用するとき非経口という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、持続注入手法、あるいは腹腔内投与を含む。

【0342】

本発明の化合物及び／あるいは本発明の組成物によってTNF- α 、IL-1、IL-6及びIL-8媒介の疾患、癌、及び／あるいは高血糖症を治療するための投与計画は、疾患の種類、患者の年齢、体重、性別、医学的状态、状態の重症度、投与経路、ならびに使用する個々の化合物を含めた様々な因子に基づく。従って投与計画は広く変わりうるが、標準的な方法を用いて常套的に決定することができる。1日当たり体重1キログラムにつき約0.01mgから30mg、好ましくは約0.1mgから10mg/kg、より好ましくは約0.25mgから1mg/kgの範囲の用量レベルが本文中で開示するすべての使用方法に有用である。

【0343】

本発明の医薬上活性な化合物は、ヒト及び他の哺乳類を含めた患者に投与するための医薬品を製造するための従来の調剤方法に従って処理することができる。

【0344】

経口投与用には、医薬組成物は、例えばカプセル、錠剤、懸濁液、あるいは液体の形態をとりうる。医薬組成物は、好ましくは所定量の有効成分を含有する投与単位の形態で製造される。例えば、投与単位は約1から2000mg、好ましくは約1から500mg、さらに好ましくは約5から150mgの量の有効成分を含みうる。ヒトあるいは他の哺乳類のための適当な1日用量は、患者の状態及び他の因子に依存して広く変わりうるが、やはり常套的な方法を用いて決定することができる。

【0345】

有効成分はまた、食塩水、デキストロースあるいは水を含めた適当な担体を伴う組成物として注射によって投与することもできる。1日非経口投与計画は、約0.1から約30mg/kg総体重、好ましくは約0.1から約10mg/kg、より好ましくは約0.25mgから1mg/kgである。

【0346】

滅菌注射用水性又は油性懸濁液のような注射用製剤は、適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の方法に従って製剤しうる。滅菌注射用製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、無毒性の非経口的に許容さ

れる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液でもよい。使用しうる許容される賦形剤及び溶媒の中でも特に、水、リンガー液、及び等張塩化ナトリウム液が挙げられる。さらに、滅菌不揮発性油は従来から溶媒あるいは懸濁媒質として使用されている。このために、合成モノあるいはジグリセリドを含めて、どのような無刺激性不揮発性油も使用しうる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射用製剤の製造に使用できる。

【0347】

薬剤の経直腸投与のための坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体となり、従って直腸で溶けて薬剤を放出する、ココアバターやポリエチレングリコールのような適当な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製できる。

【0348】

本発明の化合物の有効成分の適当な局所用量は、1日1から4回、好ましくは1又は2回分服で0.1mgから150mgである。局所投与用には、有効成分は製剤の0.001%から10%w/w、例えば1重量%から2重量%を占めることができるが、製剤の10%w/wまで、好ましくは5%w/w以下、より好ましくは0.1%から1%を占めると考えられる。

【0349】

居所投与のための適当な剤型は、皮膚を通しての浸透に適した液体又は半液体製剤（例えばリニメント（擦剤）、ローション、軟膏、クリーム、あるいはパスタ）、及び眼、耳あるいは鼻への投与に適した点滴剤を含む。

【0350】

投与のためには、通常本発明の化合物を意図する投与経路に適した1又はそれ以上のアジュバントと組み合わせる。化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカノン酸 (alkanoic acid) のセルロースエステル、ステアリン酸、滑石、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジン、及び/あるいはポリビニルアルコールと混合して、従来の投与用に錠剤化あるいはカプセル化することができる。その代わりに、本発明の化合物を食塩水、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコー

ル、エタノール、トウモロコシ油、落花生油、綿実油、ゴマ油、トラガカントゴム、及び／あるいは種々の緩衝液に溶解してもよい。他のアジュバント及び投与様式は製薬技術において周知である。担体あるいは希釈剤は、単独あるいはろうと組み合わせたモノステアリン酸グリセリルあるいはジステアリン酸グリセリルのような徐効化物質、あるいは当該技術において周知の他の材料を含みうる。

【0351】

医薬組成物は固体形態（顆粒剤、散剤又は坐剤を含む）あるいは液体形態（例えば溶液、懸濁液、あるいは乳剤）に製剤することができる。医薬組成物は、滅菌のような従来の製薬操作に供することができ、及び／あるいは防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤のような従来の佐剤を含むこともできる。

【0352】

経口投与用の固体投与形態は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤を含みうる。そのような固体投与形態では、活性化化合物をスクロース、ラクトース、あるいはデンプンのような少なくとも1つの不活性希釈剤と混合しうる。そのような投与形態はまた、通常慣例におけるように、不活性希釈剤以外の付加物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤も含みうる。カプセル、錠剤及び丸剤の場合には、投与形態は緩衝剤も含みうる。錠剤と丸剤はさらに腸溶剤皮と共に調製することができる。

【0353】

経口投与用の液体投与形態は、水のような当該技術において一般的に使用される不活性希釈剤を含む、医薬的に許容可能な乳剤、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含みうる。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味料、香味料、及び香料のような佐剤も含みうる。

【0354】

本発明の化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素を持つことができ、従って光学異性体の形態ならびにそのラセミ混合物又は非ラセミ混合物の形態で存在することができる。光学異性体は従来の方法に従って、例えばジアステレオマー塩の形成によって、あるいは光学活性酸又は塩基での処理によって、ラセミ混合物を分割することにより得られる。適当な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベ

ンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びショウノウスルホン酸であり、ジアステレオマーの混合物を結晶化によって分離し、次いでこれらの塩から光学活性塩基を遊離させる。光学異性体の分離のための異なる工程は、鏡像異性体の分離を最大にするように任意に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムを使用することを含む。さらにもうひとつの使用可能な方法は、本発明の化合物を活性形態の光学的に純粋な酸あるいは光学的に純粋なイソシアネートと反応させることによって共有結合ジアステレオマー分子を合成することを含む。合成したジアステレオマーは、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化あるいは昇華のような従来の手段によって分離でき、その後加水分解して鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。本発明の光学活性化合物は、活性な出発物質を使用することによって同様に得られる。これらの異性体は遊離酸、遊離塩基、エステルあるいは塩の形態をとりうる。

【0355】

本発明の化合物は、無機あるいは有機酸から誘導される塩の形態で使用することができる。かかる塩は次のものを含むがこれらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、2-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシラート（トルエンスルホン酸塩）、メシラート（メタンスルホン酸塩）、及びウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基を、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルのような低級ハロゲン化アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルのような硫酸ジアルキル、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルのような長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジル及びフェネチル

のようなハロゲン化アルアルキル等のような物質で四級化することができる。それによって水溶性あるいは油溶性あるいは分散性産物が得られる。

【0356】

医薬的に許容可能な酸付加塩を形成するために使用しうる酸の例は、塩酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸のような有機酸を含む。その他の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウムあるいはマグネシウムのようなアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属との塩、あるいは有機塩基との塩を含む。

【0357】

本発明の化合物は単独活性薬剤として投与することができるが、同時に1又はそれ以上の本発明の化合物あるいは他の作用物質と組み合わせて使用することもできる。組合せとして投与するときには、治療物質を同時に又は異なる時点で投与する別々の組成物として製剤するか、あるいは治療物質を単一組成物として投与することができる。

【0358】

上記は単に本発明の例示であり、本発明を開示されている化合物に限定することを意図しない。当業者には明白である変形及び変更は、付属の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲と性質内であることが意図されている。

【0359】

上記の説明から、当業者は本発明の基本的特性を容易に確認でき、その精神と範囲から逸脱することなく、様々な用途と条件に適合するよう本発明に様々な変更及び修正を加えることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 98/27298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D213/74 C07D409/14 C07D401/14 C07D401/04 C07D213/64
C07D405/14 C07D403/04 C07D403/14 A61K31/44 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 03484 A (GAUTHIER JACQUES YVES ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL () 29 January 1998 cited in the application see claims 1,38-42; examples 41,42	1,13,28
A	WO 96 24584 A (SEARLE & CO ;WEIER RICHARD M (US); LEE LEN F (US); PARTIS RICHARD) 15 August 1996 cited in the application see claims 1,6,10,19; examples	1,13,14
A	GB 1 238 959 A (MERCK & CO. INC.) 14 July 1971 cited in the application see claim 1; examples	1,13,14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" documents member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1999

Date of mailing of the international search report

12/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 240-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor: 1 Application No.
 PCT/US 98/27298

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 461 053 A (BOIGEGRAIN ROBERT ET AL) 24 October 1996 see the whole document	1, 13
X	WO 92 02513 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 20 February 1992 see claims 1, 10-13; examples	1, 13, 14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8947 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 89-345165 XP002101123 & JP 01 258671 A (MORISHITA PHARM CO LTD) , 16 October 1989 see abstract	1, 13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 19, 9 May 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 166870g, EICHINGER, KARL ET AL: "Spectroscopic studies of new uncommon oxidation-stable cation radicals of quaternary pyridinium compounds" page 591; XP002101120 see abstract -& CHEMICAL ABSTRACTS 12TH COLLECTIVE INDEX: FORMULA INDEX, page 18102F XP002101116 COLUMBUS US see CAS RN 113919-80-5: 5'-(2-furanyl)-4,2':4',4''-terpyridine & SPECTROCHIM. ACTA, PART A (1987), 43A(6), 731-3 CODEN: SAMCAS; ISSN: 0584-8539,	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. # Application No
 PCT/US 98/27298

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 7, 15 August 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 53532a, ISMAIL, M. F. ET AL: "Synthesis of some indole derivatives of expected biological activity" page 538; XP002101121 see abstract -& CHEMICAL ABSTRACTS 11TH COLLECTIVE INDEX: FORMULA INDEX, page 16921F XP002101117 COLUMBUS US see C24H17N3: 3-(3,6-diphenyl-4-pyridazinyl)-1H-indole: CAS RN 86445-29-6 & EGYPT. J. CHEM. (1982), VOLUME DATE 1981, 24(4-6), 375-9 CODEN: EGJCA3;ISSN: 0367-0422,	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 7, 16 August 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 55786u, BERGER, ULRICH ET AL: "Diels-Alder reactions with cyclic imines. III. Cycloaddition of imines to tetrazines" page 649; XP002101122 see abstract -& CHEMICAL ABSTRACTS 11TH COLLECTIVE INDEX: FORMULA INDEX, page 17994F XP002101118 COLUMBUS US see C26H21N3: 5-(3,6-diphenyl-4-pyridazinyl)- isoquinoline: CAS RN 82488-87-7 & ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1982), 315(5), 428-37 CODEN: ARPMAS;ISSN: 0365-6233,	1
X	CASE, FRANCIS H.: "The preparation of substituted pyridyltetrazines and pyridazines containing the ferroin group" J. HETEROCYCL. CHEM. (1968), 5(3), 431-2 CODEN: JHTCAD, XP002101119 see 3,6-bis(4-methyl-2-pyridyl)-4-phenyl- pyridazine	1
A	WO 97 05877 A (MERCK & CO INC ;LASZLO STEPHEN E DE (US); MANTLO NATHAN B (US); PO) 20 February 1997 see the whole document	1-46
-/--		

(197)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 98/27298

C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
A	WO 97 05878 A (MERCK & CO INC ; LASZLO STEPHEN E DE (US); MANTLO NATHAN B (US); PO) 20 February 1997 see the whole document	1-46

2

Form PCT/ISA 11a (continuation of second sheet) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. application No.

PCT/US 98/27298

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 14-37
are directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in the International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

The search revealed such a large number of particularly relevant documents, in particular with regard to novelty, that the drafting of a comprehensive International Search Report is not feasible. The cited documents are considered as to form a representative sample of the revealed documents, duly taking into account their relevance with respect to the subject-matter as illustrated by the examples.

(200)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Correction on parent family members

Internat'l Application No
PCT/US 98/27298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9803484 A	29-01-1998	AU 3331997 A HR 970389 A	10-02-1998 30-06-1998
WO 9624584 A	15-08-1996	US 5686470 A AU 4859396 A EP 0808304 A	11-11-1997 27-08-1996 26-11-1997
GB 1238959 A	14-07-1971	AT 306016 B AT 306017 B AT 296987 B AT 295533 B BE 724667 A DE 1810822 A FR 8423 M FR 1593806 A GB 1238960 A NL 6816241 A US 3715358 A ES 360540 A	15-02-1973 15-02-1973 15-02-1972 15-12-1971 29-05-1969 07-08-1969 10-06-1971 01-06-1970 14-07-1971 03-06-1969 06-02-1973 16-10-1970
US 5461053 A	24-10-1995	FR 2642754 A FR 2642757 A FR 2654727 A FR 2663326 A FR 2665442 A US 5656631 A US 5631255 A AT 105284 T CA 2009501 A DE 69008566 D DE 69008566 T EP 0382634 A JP 2250871 A PT 93060 A,B AT 143010 T AU 639043 B AU 6667290 A CA 2030133 A,C DE 69028602 D DE 69028602 T DK 429344 T EP 0429344 A ES 2094146 T FI 905663 A GR 3021933 T HK 1000597 A HU 9500450 A IE 75697 B IL 96384 A JP 3170465 A LV 11972 A LV 11972 B MX 9203714 A NO 178967 B PT 95902 A,B AT 111900 T AU 638858 B AU 8147691 A	10-08-1990 10-08-1990 24-05-1991 20-12-1991 07-02-1992 12-08-1997 20-05-1997 15-05-1994 07-08-1990 09-06-1994 01-12-1994 16-08-1990 08-10-1990 31-08-1990 15-10-1996 15-07-1993 23-05-1991 18-05-1991 24-10-1996 03-04-1997 03-03-1997 29-05-1991 16-01-1997 18-05-1991 31-03-1997 09-04-1998 28-09-1995 10-09-1997 31-10-1995 24-07-1991 20-02-1998 20-04-1998 01-07-1992 01-04-1996 13-09-1991 15-10-1994 08-07-1993 06-02-1992

Form PCT/ISA/210 (Patent family members) (July 1992)

(201)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In accordance with patent family members

Intern. of Application No.

PCT/US 98/27298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5461053 A		CA 2048162 A	01-02-1992
		DE 69104155 D	27-10-1994
		DE 69104155 T	04-05-1995
		EP 0469992 A	05-02-1992
		FI 913656 A	01-02-1992
		HU 213392 B	30-06-1997
		HU 9500468 A	28-09-1995
		IE 66376 B	27-12-1995
		IL 99013 A	19-01-1996
		JP 4234369 A	24-08-1992
		NO 179905 B	30-09-1996
		PT 98474 A,B	29-05-1992
WO 9202513 A	20-02-1992	JP 6501926 T	03-03-1994
WO 9705877 A	20-02-1997	AU 6768996 A	05-03-1997
		CA 2228136 A	20-02-1997
		EP 0863757 A	16-09-1998
WO 9705878 A	20-02-1997	AU 699148 B	26-11-1998
		AU 6769196 A	05-03-1997
		CA 2228050 A	20-02-1997
		EP 0871444 A	21-10-1998

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/4545		A 6 1 K 31/4545	
31/496		31/496	
31/501		31/501	
31/506		31/506	
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	
19/10		19/10	
25/04		25/04	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/12		31/12	
35/00		35/00	
43/00		43/00	
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	
401/14		401/14	
403/04		403/04	
403/14		403/14	
405/14		405/14	
409/14		409/14	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, U A, UG, US, UZ, VN, YU, ZW			
(72) 発明者 シュボー、ウルライク・デイ アメリカ合衆国、コロラド・80301、ポー ルダー、グレンウッド・ドライブ・ナンバ ー・305・2925			

(203)

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA52 BB01
BB02 CA01 CA02 CA05 CA08
CA13 DA06 DA25 EA01 EA02
4C063 AA01 AA03 BB01 CC12 CC14
CC28 CC29 CC34 CC75 CC76
CC92 CC94 DD10 DD12 DD14
DD28 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21
BC28 BC41 BC42 BC50 BC73
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA34
ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68
ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB13
ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
ZC35 ZC55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.